

New aryl and hetero-aryl subst. hydroxyalkanoic acid amide derivs. - useful as renin inhibitors, esp. in treatment of hypertension and glaucoma

Patent Assignee: CIBA GEIGY AG; CIBA-GEIGY AG; NOVARTIS AG; CIBA GEIGYCORP

Inventors: COHEN N C; GOESCHKE R; HEROLD P; MAIBAUM J K; RIGOLLIER P; STUTZ S; GOSCHKE R

Patent Family

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
EP 716077	A1	19960612	EP 95810743	A	19951129	199628	B
AU 9540266	A	19960613	AU 9540266	A	19951206	199631	
CZ 9503229	A3	19960612	CZ 953229	A	19951206	199631	
NO 9504975	A	19960610	NO 954975	A	19951207	199632	
ZA 9510354	A	19960731	ZA 9510354	A	19951206	199635	
FI 9505836	A	19960609	FI 955836	A	19951204	199639	
CA 2164571	A	19960609	CA 2164571	A	19951206	199640	
NZ 280608	A	19960925	NZ 280608	A	19951206	199644	
JP 8231485	A	19960910	JP 95319220	A	19951207	199646	
HU 74454	T	19961230	HU 953508	A	19951207	199714	
US 5641778	A	19970624	US 95568332	A	19951206	199731	
CN 1136556	A	19961127	CN 95113102	A	19951207	199805	
MX 9505130	A1	19970601	MX 955130	A	19951207	199825	

Priority Applications (Number Kind Date): CH 943724 A (19941208)

Cited Patents: 1. journal ref.; EP 678503

Patent Details

Patent	Kind	Language	Page	Main IPC	Filing Notes
EP 716077	A1	G	90	C07C-237/22	
Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL PT SE					
ZA 9510354	A		184	C07C-000/00	
JP 8231485	A		104	C07C-237/12	
US 5641778	A		63	A61K-031/165	
AU 9540266	A			C07D-209/42	
CZ 9503229	A3			C07C-237/06	
NO 9504975	A			C07C-237/10	
FI 9505836	A			C07C-000/00	
CA 2164571	A			C07C-237/22	
NZ 280608	A			C07D-263/06	

HU 74454	T			C07D-209/42
CN 1136556	A			C07C-237/22
MX 9505130	A1			C07C-233/00

Abstract:

EP 716077 A

(Hetero)aryl substd. aminoalkanoic acid amides and alkanolic acid diamides (I) and their salts are new: R1 = 2-Ra-3-Rb-phenyl; 2-Ra-4-Rc-phenyl; 2-Ra-pyridin-3-yl; 3-Ra-pyridin-2-yl; or 1-Rd-indol-3-yl; one of Ra and Rb = aliphatic or hetero cycloaliphatic-aliphatic gp. or OH opt. etherified by aliphatic, araliphatic or heteroaraliphatic gp.; and the other = H, aliphatic gp. or opt. esterified or amidated COOH; Rc = H, aliphatic gp., OH opt. etherified by aliphatic, araliphatic, heteroarylaliphatic or heterocycloaliphatic-aliphatic gp.; or NH2 (opt. heteroaliphatically substd.); Rd = aliphatic, araliphatic or heteroaliphatic gp.; one of X1 and X2 = CO and the other = CH2; R2 = aliphatic gp.; R3 = NH2 (opt. aliphatically substd.); R4 = aliphatic or araliphatic gp.; R5 = aliphatic or cycloaliphatic-aliphatic gp.; opt. hydrogenated and/or oxo-subst. heteroaryl; or lower alkyl substd. by C-bonded opt. hydrogenated and/or oxo-subst. heteroaryl or heteroaliphatic gp..

USE - (I) are renin inhibitors useful in human and veterinary medicine esp. for the treatment of hypertension (claimed) and glaucoma. They may also be used to treat, e.g. congestive heart failure, cardiac hypertrophy and fibrosis, post-infarction cardiomyopathy, diabetic complications, restenosis following angioplasty, abnormal vascular growth, hyperaldosteronism, anxiety and cognitive disorders.

Dwg.0/0

US 5641778 A

A compound of formula (I):

wherein: R1 is a 2-RA-3-RB-phenyl radical, a 2-RA-4-RC-phenyl radical, a 2-RA-pyridin-3-yl radical, a 3-RA-pyridin-2-yl radical or a 1-RD-indol-3-yl radical; wherein

one of the radicals RA and RB is an aliphatic or heterocycloaliphatic-aliphatic radical or free or aliphatically, araliphatically or heteroaraliphatically etherified hydroxy and the other is hydrogen, an aliphatic radical or free or esterified or amidated carboxy,

RC is hydrogen, an aliphatic radical, free or aliphatically, araliphatically, heteroaraliphatically or heteroarylaliphatically etherified hydroxy or an unsubstituted or heteroaliphatically substituted amino group, and

RD is an aliphatic, araliphatic or heteroaliphatic radical,

one of the radicals X1 and X2 is carbonyl and the other is methylene; R2 is an aliphatic radical; R3 is unsubstituted or aliphatically substituted amino; R4 is an aliphatic or araliphatic radical; and R5 is an aliphatic or cycloaliphatic-aliphatic radical or an optionally hydrogenated and/or oxo-substituted heteroaryl radical or an optionally hydrogenated and/or oxo-substituted heteroaryl or heteroaliphatic radical bonded via a carbon atom; or a salt thereof.

Dwg.0/0

Derwent World Patents Index Latest

© 2001 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 352 Accession Number 10772985

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-231485

(43)公開日 平成8年(1996)9月10日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 237/12		9547-4H	C 0 7 C 237/12	
A 6 1 K 31/16	ABU		A 6 1 K 31/16	ABU
31/165			31/165	
31/27			31/27	
31/38			31/38	

審査請求 未請求 請求項の数9 OL (全104頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平7-319220	(71)出願人	390023146 チバーガイギー アクチエンゲゼルシャフト CIBA-GEIGY AKTIENGESELLSCHAFT スイス国 4002 バーゼル クリベックシュトラーセ 141
(22)出願日	平成7年(1995)12月7日	(72)発明者	ユルゲン クラウス マイバウム ドイツ連邦共和国, 79576 バイラーハル ティンゲン, リュテマンスベク 14/1
(31)優先権主張番号	0 3 7 2 4 / 9 4 - 4	(74)代理人	弁理士 石田 敬 (外3名)
(32)優先日	1994年12月8日		
(33)優先権主張国	スイス (CH)		

最終頁に続く

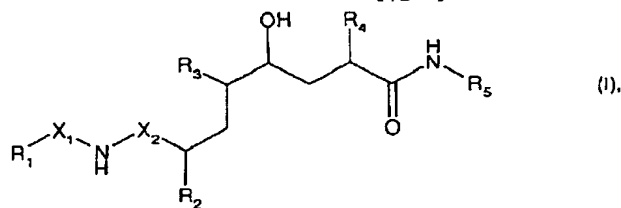
(54)【発明の名称】 芳香族置換化ω-アミノアルカノン酸アミド及びアルカノン酸ジアミド

(57)【要約】

【課題】 本発明は新規の抗高血圧剤の提供を目的とする。

*【解決手段】 本発明は次式 I の化合物又はその塩に関する

【化1】



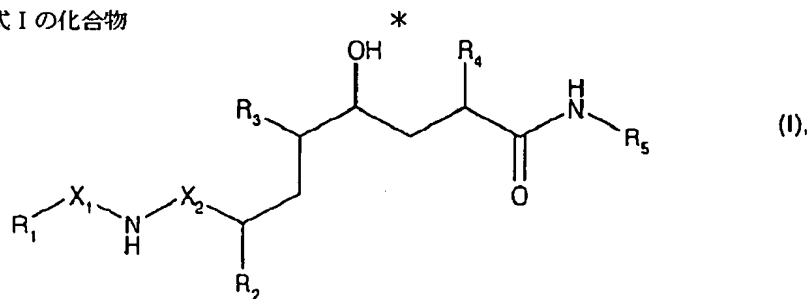
(式中、例えばR₁は2-R_a-3-R_b-フェニル基等であり、ここでR_a及びR_bの一方は脂肪族基等であり、そして他方は水素等であり、X₁及びX₂の一方は

カルボニルであり、そして他方はメチレンであり、R₂は脂肪族基等であり、R₃はアミノ等であり、R₄は脂肪族基等であり、そしてR₅は脂肪族基等である)。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 次式 I の化合物

*【化 1】



(式中、

R_1 は 2- R_A -3- R_B フェニル基、2- R_A -4- R_C -フェニル基、2- R_A -ピリジン-3-イル基、3- R_A -ピリジン-2-イル基又は 1- R_D -インドル-3-イル基であり、ここで基 R_A 及び R_B の一方は脂肪式もしくはヘテロ脂環式-脂肪式基であるか、又は遊離もしくは脂肪式、芳香族脂肪式もしくはヘテロ芳香族脂肪式的にエーテル化されているヒドロキシであり、そして他方は水素、脂肪式基、又は遊離であるかもしくは

20 R_C は水素、脂肪式基、遊離であるかしくは脂肪式、芳香族脂肪式、ヘテロ芳香族脂肪式もしくはヘテロアリール脂肪式的にエーテル化されているヒドロキシであるか、又は未置換であるかしくはヘテロ脂肪式的に置換化されているアミノ基であり、そして R_D は脂肪式、芳香族脂肪式又はヘテロ脂肪式基であり、

基 X_1 及び X_2 の一方はカルボニルであり、そして他方はメチレンであり、

R_2 は脂肪式基であり、

R_3 は未置換であるか又は脂肪式的に置換化されているアミノであり、

R_4 は脂肪式又は芳香族脂肪式基であり、そして R_5 は脂肪式もしくは脂環式-脂肪式基であるか、又は任意的に水素化及び/もしくはオキソ-置換化されているヘテロアリール基であるか、又は炭素原子を介して結合している任意的に水素化及び/もしくはオキソ-置換化されているヘテロアリールもしくはヘテロ脂肪式基である) 又はその塩。

【請求項 2】 前記式 I の化合物であって、

R_1 が 2- R_A -3- R_B -フェニル基、2- R_A -4- R_C -フェニル基、2- R_A -ピリジン-3-イル基、3- R_A -ピリジン-2-イル基又は 1- R_D -インドル-3-イル基であり、ここで基 R_A 及び R_B の一方が低級アルキル、ヒドロキシ-低級アルキル、低級アルカノイルオキシ-低級アルキル、低級アルコキシ-低級アルキル、低級アルコキシ-低級アルコキシ-低級アルキルであるか；アミノ-低級アルキル又はアミノ-低級アルコキシ基であって、未置換であるか、又は N-低

級アルカノイル化されているか、又は N-モノ-もしくは N、N-ジ低級アルキル化されているか、又は低級アルキレン、ヒドロキシ-、低級アルコキシ-もしくは低級アルコキシ-低級アルコキシ-低級アルキレンにより、未置換もしくは N' -低級アルカノイル化されている、低級アルコキシカルボニル-もしくは低級アルコキシ-低級アルキル- N' -置換化されている、もしくは N' -低級アルキル化されているアザ-低級アルキレンにより、オキサー-低級アルキレンにより、又は任意的に S-酸化されているチア-低級アルキレンにより N、 N' -ジ置換されている基であるか；ヒドロキシ、低級アルコキシ、ヒドロキシ-低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ-低級アルコキシ、低級アルコキシ-低級アルコキシ、低級アルコキシ-低級アルコキシ-低級アルコキシ、ポリハロー-低級アルコキシ、シアノ-低級アルコキシ、未置換であるかしくは置換化されているフェニル-もしくはピリジル-低級アルコキシ、低級アルコキシ-低級アルケニルオキシ、任意的に S 酸化されている低級アルキルチオ-低級アルコキシであるか、又はアミノ-低級アルコキシであって、未置換であるか、又は N-低級アルカノイル化されているか、又は N-モノ-もしくは N、N-ジ低級アルキル化されているか、又は低級アルキレン、ヒドロキシ-、低級アルコキシ-もしくは低級アルコキシ-低級アルコキシ-低級アルキレンにより、未置換もしくは N' -低級アルカノイル化されている、低級アルコキシカルボニル-もしくは低級アルコキシ-低級アルキル- N' -置換化されている、もしくは N' -低級アルキル化されているアザ-低級アルキレンにより、オキサー-低級アルキレンにより、又は任意的に S-酸化されているチア-低級アルキレンにより N、 N' -ジ置換されている基であり；そして他方が水素、低級アルキル、カルバモイル、ヒドロキシ、低級アルコキシ又はポリハロー-低級アルコキシであり； R_C が水素、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ヒドロキシ-低級アルコキシ、低級アルコキシ-低級アルコキシ、モルホリノ-低級アルキルカルバモイル-低級アルコキシ、低級アルコキシ-低級アルコキシ-低級アルキル；アミノ、アミノ低級アルキル又はアミノ-低級アルコキシ基であって、未置換であるか、又は N-低級

3

アルカノイル化されているか、又はN-モノ-もしくはN, N-ジ-低級アルキル化されているか、又は低級アルキレン、ヒドロキシ-、低級アルコキシ-、低級アルコキシカルボニル-もしくは低級アルコキシ-低級アルコキシ-低級アルキレンにより、未置換もしくはN'-低級アルカノイル化されている、低級アルコキシカルボニル-もしくは低級アルコキシ-低級アルキル-N'-置換化されている、もしくはN'-低級アルキル化されたアザ-低級アルキレンにより、オキサ-低級アルキレンにより、又は任意的にS-酸化されたチア低級アルキレンによりN, N-ジ置換されている基であるか；又は遊離もしくはアミド化カルボキシであるか、又はカルボキシ-低級アルコキシ基又はテトラゾリル-低級アルコキシであり、そしてR₁が低級アルキル、ヒドロキシ-低級アルキル、低級アルコキシ-低級アルキル、低級アルコキシ-低級アルコキシ-低級アルキル、ヒドロキシ-低級アルコキシ-低級アルキル、遊離もしくはアミド化カルボキシもしくはカルボキシ-低級アルキル基、又は未置換もしくは置換化フェニル-もしくはビリジル-低級アルキル基であり、

基X₁、及びX₂、の一方がカルボニルであり、そして他方がメチレンであり、

R₂が低級アルキルであり、

R₃が未置換であるか又はN-低級アルカノイル化されている又はN-モノ-もしくはN, N-ジ-低級アルキル化されているアミノであり、

R₄が低級アルキル又はフェニル-低級アルキルであり、そしてR₅が低級アルキル、シクロアルキル-低級アルキル、ヒドロキシ-低級アルキル、低級アルコキシ-低級アルキル、低級アルカノイルオキシ-低級アルキル；アミノ-低級アルキルであって未置換であるか又はN-低級アルカノイル化されているか、又はN-モノ-もしくはN, N-ジ-低級アルキル化されているか、又は低級アルキレン、ヒドロキシ-、低級アルコキシ-、低級アルコキシ-低級アルキル-もしくは低級アルカノイルオキシ-低級アルキレンにより、未置換もしくはN'-低級アルカノイル化されている低級アルコキシカルボニル-もしくは低級アルコキシ-低級アルキル-N'-置換化もしくはN'-低級アルキル化されているアザ-低級アルキレンにより、オキサ-低級アルキレンにより、又は任意的にS-酸化されているチア-低級アルキレンによりN, N-ジ置換されている基；遊離であるか又はエステル化されているもしくはアミド化されているカルボキシ-低級アルキル、シアノ-低級アルキル、遊離であるか又はエステル化されているもしくはアミド化されているジカルボキシ-低級アルキル、遊離であるか又はエステル化されているもしくはアミド化されているカルボキシ(ヒドロキシ)-低級アルキル、遊離であるか又はエステル化されているもしくはアミド化されているカルボキシシクロアルキル-低級アルキル、低

10

20

30

40

50

4

級アルカンスルホニル-低級アルキル、未置換又はN-モノ-もしくはN, N-ジ低級アルキル化されているチオカルバモイル-低級アルキル、未置換又はN-モノ-もしくはN, N-ジ低級アルキル化されているスルファモイル-低級アルキル、又は任意的に水素化及び/もしくはオキソ置換化されているヘテロアリール基であるか、又は炭素原子を介して結合した、任意的に水素化及び/もしくはオキソ置換化ヘテロアリール基により置換された低級アルキルである、請求項1記載の化合物又はその塩。

【請求項3】 前記式Iの化合物であって、

R₁が2-R_A-3-R_B-フェニル基、2-R_A-4-R_C-フェニル基、2-R_A-ビリジン-3-イル基、3-R_A-ビリジン-2-イル基又は1-R_D-インドル-3-イル基であり、ここで基R_A、及びR_B、の一方が低級アルキル、ヒドロキシ-低級アルキル、低級アルカノイルオキシ-低級アルキル、低級アルコキシ-低級アルキル、低級アルコキシ-低級アルコキシ-低級アルキル、アミノ-低級アルキル、低級アルカノイルアミノ-低級アルキル、低級アルキルアミノ-低級アルキル、ジ-低級アルキルアミノ-低級アルキル；ビペリジノ-又はピロリジノ-低級アルキルであって、未置換であるか、又はヒドロキシ、低級アルコキシもしくは低級アルコキシ-低級アルキルにより置換された基；ビペラジノ-低級アルキルであって、未置換であるか、又はN'-低級アルキル化されているか、N'-低級アルカノイル化されているか、又は低級アルコキシカルボニルもしくは低級アルコキシ-低級アルキルによりN'-置換化されている基；未置換であるか又は低級アルキル化されているモノホリノ-低級アルキル、任意的にS-酸化されているチオモルホリノ-低級アルキル、アミノ-低級アルコキシ、低級アルカノイルアミノ-低級アルコキシ、低級アルキルアミノ-低級アルコキシ、ジ-低級アルキルアミノ-低級アルコキシ；ビペリジノ-もしくはピロリジノ-低級アルコキシであって、未置換であるか、又はヒドロキシ、低級アルコキシもしくは低級アルコキシ-低級アルキルにより置換されている基；ビペラジノ-低級アルコキシであって、未置換であるか、又はN'-低級アルキル化されているか、N'-低級アルカノイル化されているか、又は低級アルコキシカルボニルによりもしくは低級アルコキシ-低級アルキルによりN'-置換化されている基；未置換であるか又は低級アルキル化されているモルホリノ-低級アルコキシ、任意的にS-酸化されているチオモルホリノ-低級アルコキシ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ヒドロキシ-低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ-低級アルコキシ、低級アルコキシ-低級アルコキシ、低級アルコキシ-低級アルコキシ-低級アルコキシ、ポリハロ-低級アルコキシ、シアノ-低級アルコキシ；フェニル-もしくはビリジル-低級アルコキシであって、未置換であるか、又

は低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-低級アルキルアミノ、ハロゲン及び／もしくはトリフルオロメチルにより置換されている基；低級アルコキシ-低級アルケニルオキシ、低級アルキルチオ-低級アルコキシ、低級アルカンスルフィニル-低級アルコキシ、低級アルカンスルホニル-低級アルコキシ、アミノ-低級アルコキシ、低級アルカノイルアミノ-低級アルコキシ、低級アルキルアミノ-低級アルコキシ、ジ-低級アルキルアミノ-低級アルコキシ；ビペリジノ-又はピロリジノ-低級アルコキシであって、未置換であるか、又はヒドロキシ、低級アルコキシもしくは低級アルコキシ-低級アルキルにより置換されている基；ビペラジノ-低級アルコキシであって、未置換であるか、又はN'-低級アルキル化されているか、N'-低級アルカノイル化されているか、又は低級アルコキシカルボニルによりもしくは低級アルコキシ-低級アルキルによりN'-置換されている基；未置換であるか又は低級アルキル化されているモルホリノ-低級アルコキシ又は任意的にS-酸化されているチオモルホリノ-低級アルコキシであり、

そして他方が水素、カルバモイル、ヒドロキシ、低級アルコキシ又はポリハロ-低級アルコキシであり；R₂が水素、低級アルキル、低級アルコキシ-低級アルコキシ-低級アルキル、アミノ-低級アルキル、低級アルカノイルアミノ-低級アルキル、低級アルキルアミノ-低級アルキル、ジ-低級アルキルアミノ-低級アルキル；ビペリジノ-又はピロリジノ-低級アルキルであって、未置換であるか、又はヒドロキシ、低級アルコキシもしくは低級アルコキシ-低級アルキルにより置換されている基；ビペラジノ-低級アルキルであって、未置換であるか、又はN'-低級アルキル化されているか、N'-低級アルカノイル化されているか、又は低級アルコキシカルボニルもしくは低級アルコキシ-低級アルキルによりN'-置換化されている基；未置換であるか又は低級アルキル化されているモルホリノ-低級アルキル、任意的にS-酸化されているチオモルホリノ-低級アルキル、ジ-低級アルキルアミノ；ビペリジノ-又はピロリジノ-基であって、未置換であるか、又はヒドロキシ、低級アルコキシもしくは低級アルコキシ-低級アルキルにより置換されている基；ビペラジノ-低級アルキルであって、未置換であるか、又はN'-低級アルキル化されているか、N'-低級アルカノイル化されているか、又は低級アルコキシカルボニルによりもしくは低級アルコキシ-低級アルキルによりN'-置換されている基；未置換であるか又は低級アルキル化されているモルホリノ、任意的にS-酸化されているチオモルホリノ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ヒドロキシ-低級アルコキシ、低級アルコキシ-低級アルコキシ、モルホリノ-低級アルキルカルバモイル-低級アルコキシ、アミノ-低級アルコキシ、低級アルカノイルアミノ-低級アルコキシ、低級アルキルアミノ

-低級アルコキシ、ジ-低級アルキルアミノ-低級アルコキシ；ビペリジノ-又はピロリジノ-低級アルコキシであって、未置換であるか、又はヒドロキシ、低級アルコキシもしくは低級アルコキシ-低級アルキルにより置換されている基；ビペリジノ-低級アルコキシであって、未置換であるか、又はN'-低級アルキル化されているか、N'-低級アルカノイル化されているか、又は低級アルコキシカルボニルもしくは低級アルコキシ-低級アルキルによりN'-置換されている基；未置換であるか又は低級アルキル化されているモルホリノ-低級アルコキシ、任意的にS-酸化されているチオモルホリノ-低級アルキル、カルボキシ-低級アルコキシ、カルバモイル-低級アルコキシ、低級アルキルカルバモイル-低級アルコキシ、ジ-低級アルキルカルバモイル-低級アルコキシ；ビペリジノ-又はピロリジノ-カルボニル-低級アルコキシであって、未置換であるか、又はヒドロキシ、低級アルコキシもしくは低級アルコキシ-低級アルキルにより置換されている基；ビペラジノカルボニル-低級アルコキシであって、未置換であるか、又はN'-低級アルキル化されているか、N'-低級アルカノイル化されているか、又は低級アルコキシカルボニルもしくは低級アルコキシ-低級アルキルによりN'-置換されている基；未置換であるか又は低級アルキル化されているモルホリノ-カルボニル-低級アルコキシ、任意的にS-酸化されているチオモルホリノカルボニル-低級アルキル、テトラゾリル-低級アルコキシ、カルボキシ、カルバモイル、低級アルキルカルバモイルもしくはジ-低級アルキルカルバモイルであり、そしてR₃が低級アルキル、ヒドロキシ-低級アルキル、低級アルコキシ-低級アルキル、低級アルコキシ-低級アルコキシ-低級アルキル、ヒドロキシ-低級アルコキシ-低級アルキル、カルボキシ、低級アルキルカルボニル、カルボキシ-低級アルキル、低級アルコキシカルボニル-低級アルキル、カルバモイル-低級アルキル、低級アルキルカルバモイル-低級アルキル、ジ-低級アルキルカルバモイル-低級アルキル；ビペリジノ-又はピロリジノ-カルボニル-低級アルキルであって、未置換であるか、又はヒドロキシ、低級アルコキシもしくは低級アルコキシ-低級アルキルにより置換されている基；ビペラジノカルボニル-低級アルキルであって、未置換であるか、又はN'-低級アルキル化されている、N'-低級アルカノイル化されている、又は低級アルコキシカルボニルもしくは低級アルコキシ-低級アルキルによりN'-置換されている基；未置換であるか又は低級アルキル化されているモルホリノカルボニル-低級アルキル、任意的にS-酸化されているチオモルホリノカルボニル-低級アルキル、カルボキシ-低級アルキル、低級アルコキシカルボニル-低級アルキル又はフェニル-もしくはピリジル-低級アルキル基であって、未置換であるか、又は低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、

アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-低級アルキルアミノ、ハロゲン及び／もしくはトリフルオロメチルにより置換されている基であり；基 X_1 及び X_2 の一方がカルボニルであり、そして他方がメチレンであり、

R_2 が低級アルキルであり、

R_3 がアミノ、低級アルカノイルアミノ、低級アルキルアミノ又はジ-低級アルキルアミノであり、

R_4 が低級アルキル又はフェニル-低級アルキルであり、そして R_5 が低級アルキル、シクロアルキル-低級

アルキル、ヒドロキシ-低級アルキル、低級アルコキシ-低級アルキル、低級アルカノイルオキシ-低級アルキル；ビベリジノ-又はピロリジノ-カルボニル-低級アルキルであって、未置換であるか、又はヒドロキシ、低級アルコキシもしくは低級アルコキシ-低級アルキルにより置換されている基；ビベラジノカルボニル低級アルキルであって、未置換であるか、又は N' -低級アルキル化されている、 N' -低級アルカノイル化されている、又は低級アルコキシカルボニルもしくは低級アルコキシ-低級アルキルにより N' -置換されている基；未置換であるか又は低級アルキル化されているモルホリノカルボニル-低級アルキル、任意的に S -酸化されているチオモルホリノカルボニル-低級アルキル、カルボキシ-低級アルキル、低級アルコキシカルボニル-低級アルキル、カルバモイル-低級アルキル、低級アルキル-カルバモイル-低級アルキル、ジ-低級アルキルカルバモイル-低級アルキル；ビベリジノ-又はピロリジノ-カルボニル-低級アルキルであって、未置換であるか、又はヒドロキシ、低級アルコキシもしくは低級アルコキシ-低級アルキルにより置換されている基；ビベラジノカルボニル低級アルキルであって、未置換であるか、又は N' -低級アルキル化されている、 N' -低級アルカノイル化されている、又は低級アルコキシカルボニルもしくは低級アルコキシ-低級アルキルにより N' -置換されている基；未置換であるか又は低級アルキル化されているモルホリノカルボニル-低級アルキル、任意的に S -酸化されているチオモルホリノカルボニル-低級アルキル、シアノ-低級アルキル、ジカルボキシ-低級アルキル、低級アルコキシ-カルボニル（カルボキシ）-低級アルキル、ジ-低級アルコキシカルボニル-低級アルキル、ジカルバモイル-低級アルキル、カルバモイル（カルボキシ）-低級アルキル、ジ-（低級アルキルカルバモイル）-低級アルキル、ジ-（ジ-低級アルキルカルバモイル）-低級アルキル、カルボキシ（ヒドロキシ）-低級アルキル、低級アルコキシカルボニル（ヒドロキシ）-低級アルキル、カルバモイル（ヒドロキシ）-低級アルキル、低級アルキルカルバモイル（ヒドロキシ）-低級アルキルもしくはジ-低級アルキルカルバモイル（ヒドロキシ）-低級アルキル、カルボキシシクロアルキル-低級アルキル、低級アルコキシカルボニルシクロアルキル-低級アルキル、カルバモイルシクロアルキル-低級アルキル、低級アルキルカルバモイルシクロアルキル-低級アルキル、ジ-低級アルキルカルバモイルシクロアルキル-低級アルキル、低級アルカンスルホニル-低級アルキル、チオカルバモイル-低級アルキル、 N -低級アルキルチオカルバモイル-低級アルキルもしくは N 、 N -ジ-低級アルキルチオカルバモイル-低級アルキル、スルファモイル-低級アルキル、低級アルキルスルファモイル-低級アルキルもしくはジ-低級アルキルスルファモイル-低級アルキル、未置換であるか又はオキソ置換されているピロリジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、オキサジアゾリル、ビリジル、オキソビベリジニル、ジオキソビベリジニル、オキソチアゾリル、オキソ-オキサゾリニルもしくはキノリニル、未置換であるか又はオキソ-置換されているピロリジニル-低級アルキル、イミダゾリル-低級アルキル、ベンズイミダゾリル-低級アルキル、オキサジアゾリル-低級アルキル、ビリジル-低級アルキル、オキソビベリジニル-低級アルキル、ジオキソビベリジニル-低級アルキル、オキソチアゾリル-低級アルキル、オキソ-オキサゾリニル-低級アルキルもしくはキノリニル-低級アルキル、モルホリノカルボニル-低級アルキル、又は未置換であるかもしくは N -低級アルカノイル化されているビベリジル-低級アルキル、又は未置換であるかもしくは N -低級アルカノイル化されているビベリジルである、請求項1記載の化合物又はその塩。

【請求項4】 前記式Iの化合物であって、
 R_1 が2- R_A -3- R_B -フェニル基、2- R_A -4- R_C -フェニル基、2- R_A -ビリジン-3-イル基、3- R_A -ビリジン-2-イル基又は1- R_D -インドル-3-イル基であり、ここで基 R_A 及び R_B の一方が C_1 - C_2 アルキル、ヒドロキシ- C_1 - C_2 アルキル、 C_1 - C_2 アルカノイルオキシ- C_1 - C_2 アルキル、 C_1 - C_2 アルコキシ- C_1 - C_2 アルキル、 C_1 - C_2 アルコキシ- C_1 - C_2 アルコキシ- C_1 - C_2 アルキル、アミノ- C_1 - C_2 アルキル、 C_1 - C_2 アルカノイルアミノ- C_1 - C_2 アルキル、 C_1 - C_2 アルキルアミノ- C_1 - C_2 アルキル、ジ- C_1 - C_2 アルキルアミノ- C_1 - C_2 アルキル；ビベリジノ- C_1 - C_2 アルキル、ヒドロキシビベリジノ- C_1 - C_2 アルキル、 C_1 - C_2 アルコキシビベリジノ- C_1 - C_2 アルキル、 C_1 - C_2 アルコキシビベリジノ- C_1 - C_2 アルキル、 C_1 - C_2 アルコキシカルボニルビベリジノ- C_1 - C_2 アルキル、ピロリジノ- C_1 - C_2 アルキル、ヒドロキシピロリジノ- C_1 - C_2 アルキル、 C_1 - C_2 アルコキシピロリジノ- C_1 - C_2 アルキル、 C_1 - C_2 アルコキシ- C_1 - C_2 アルキル、 C_1 - C_2 アルコキシ-ピロリジノ- C_1 - C_2 アルキル、ビベラジノ- C_1 - C_2 アルキル、 N' - C_1 - C_2 アルキルビベラジノ- C_1 - C_2 アルキル、 N' - C_1 - C_2 アルカノイルビベラジノ- C_1 - C_2 アルキル、

10

20

40

50

11

ジノ-C₁-C, アルキル、N'-C₁-C, アルカノ
 イルビベラジノ-C₁-C, アルキル、N'-C₁-C
 , アルコキシカルボニルビベラジノ-C₁-C, アルキ
 ル、N'-C₁-C, アルコキシ-C₁-C, アルキル
 ビベラジノ-C₁-C, アルキル、モルホリノ-C₁-
 C, アルキル、C₁-C, アルキルモルホリノ-C₁-
 C, アルキル、チオモルホリノ-C₁-C, アルキル、
 S-オキシチオモルホリノ-C₁-C, アルキル、S,
 S-ジオキシチオモルホリノ-C₁-C, アルキル、ア
 ミノ-C₁-C, アルコキシ、C₁-C, アルカノイル 10
 アミノ-C₁-C, アルコキシ、C₁-C, アルキルア
 ミノ-C₁-C, アルコキシ、ジ-C₁-C, アルキル
 アミノ-C₁-C, アルコキシ、ビベリジノ-C₁-C
 , アルコキシ、ヒドロキシビベリジノ-C₁-C, アル
 コキシ、C₁-C, アルコキシビベリジノ-C₁-C,
 アルコキシ、C₁-C, アルコキシ-C₁-C, アルコ
 キシビベリジノ-C₁-C, アルコキシ、ピロリジノ-
 C₁-C, アルコキシ、ヒドロキシピロリジノ-C₁-
 C, アルコキシ、C₁-C, アルコキシピロリジノ-C
 , -C, アルコキシ、C₁-C, アルコキシ-C₁-C 20
 , アルコキシピロリジノ-C₁-C, アルコキシ、ビベ
 ラジノ-C₁-C, アルコキシ、N'-C₁-C, アル
 キルビベラジノ-C₁-C, アルコキシ、N'-C₁-
 C, アルカノイルビベラジノ-C₁-C, アルコキシ、
 N'-C₁-C, アルコキシカルボニルビベラジノ-C
 , -C, アルコキシ、N'-C₁-C, アルコキシ-C
 , -C, アルキルビベラジノ-C₁-C, アルコキシ、
 モルホリノ-C₁-C, アルコキシもしくはC₁-C,
 アルキルモルホリノ-C₁-C, アルコキシ、チオモル
 ホリノ-C₁-C, アルコキシ、S-オキシチオモルホ
 リノ-C₁-C, アルコキシ、S, S-ジオキシチオモ
 ルホリノ-C₁-C, アルコキシ、カルボキシ-C₁-
 C, アルコキシ、カルバモイル-C₁-C, アルコキ
 シ、C₁-C, アルキルカルバモイル-C₁-C, アル
 コキシ、ジ-C₁-C, アルキルカルバモイル-C₁-
 C, アルコキシ、ジ-C₁-C, アルキルアミノ-C₁-
 C, アルコキシ、例えば3-ジメチルアミノプロピル
 オキシ、ビベリジノカルボニル-C₁-C, アルコキ
 シ、ヒドロキシビベリジノカルボニル-C₁-C, アル
 コキシ、C₁-C, アルコキシビベリジノカルボニル- 40
 C₁-C, アルコキシ、C₁-C, アルコキシ-C₁-
 C, アルコキシビベリジノカルボニル-C₁-C, アル
 コキシ、ピロリジノカルボニル-C₁-C, アルコキ
 シ、ヒドロキシピロリジノカルボニル-C₁-C, アル
 コキシ、C₁-C, アルコキシピロリジノカルボニル-
 C₁-C, アルコキシ、C₁-C, アルコキシ-C₁-
 C, アルコキシピロリジノカルボニル-C₁-C, アル
 コキシ、ビベラジノカルボニル-C₁-C, アルコキ
 シ、N'-C₁-C, アルキルビベラジノカルボニル-
 C₁-C, アルコキシ、N'-C₁-C, アルカノイル 50

12

ビベラジノカルボニル-C₁-C, アルコキシ、N'-C
 , -C, アルコキシカルボニルビベラジノカルボニル
 もしくはN'-C₁-C, アルコキシ-C₁-C, アル
 キルビベラジノカルボニル-C₁-C, アルコキシ、モ
 ルホリノカルボニル-C₁-C, アルコキシ、C₁-C
 , アルキルモルホリノカルボニル-C₁-C, アルコキ
 シ、チオモルホリノカルボニル-C₁-C, アルコキ
 シ、S-オキシチオモルホリノカルボニル、S, S-ジ
 オキシチオモルホリノカルボニル-C₁-C, アルコキ
 シ、テトラゾリル-C₁-C, アルコキシ、カルボキ
 シ、カルバモイル又はC₁-C, アルキルカルバモイ
 ル、例えばメチルカルバモイルであり、そしてR₂がC
 , -C, アルキル、ヒドロキシ-C₁-C, アルキル、
 C₁-C, アルコキシ-C₁-C, アルキル、C₁-C
 , アルコキシ-C₁-C, アルコキシ-C₁-C, アル
 キル、ヒドロキシ-C₁-C, アルコキシ-C₁-C,
 アルキル、カルボキシ、C₁-C, アルキルカルボニ
 ル、カルボキシ-C₁-C, アルキル、C₁-C, アル
 コキシカルボニル-C₁-C, アルキル、カルバモイル
 -C₁-C, アルキル、C₁-C, アルキルカルバモイ
 ル-C₁-C, アルキル、ジ-C₁-C, アルキルカル
 バモイル-C₁-C, アルキル、ビベリジノ-C₁-C
 , アルキル、ヒドロキシビベリジノ-C₁-C, アルキ
 ル、C₁-C, アルコキシビベリジノ-C₁-C, アル
 キル、C₁-C, アルコキシ-C₁-C, アルコキシビ
 ベリジノ-C₁-C, アルキル、C₁-C, アルコキシ
 カルボニルビベリジノ-C₁-C, アルキル、ピロリジ
 ノ-C₁-C, アルキル、ヒドロキシピロリジノ-C₁-
 C, アルキル、C₁-C, アルコキシピロリジノ-C
 , -C, アルキル、C₁-C, アルコキシ-C₁-C,
 アルコキシ-ピロリジノ-C₁-C, アルキル、ビベラ
 ジノ-C₁-C, アルキル、N'-C₁-C, アルキル
 ビベラジノ-C₁-C, アルキル、N'-C₁-C, アル
 カノイルビベラジノ-C₁-C, アルキル、N'-C
 , -C, アルコキシカルボニルビベラジノ-C₁-C,
 アルキル、N'-C₁-C, アルコキシ-C₁-C, アル
 キルビベラジノ-C₁-C, アルキル、モルホリノ-
 C₁-C, アルキル、C₁-C, アルキルモルホリノ-
 C₁-C, アルキル、チオモルホリノ-C₁-C, アル
 キル、S-オキシチオモルホリノ-C₁-C, アルキ
 ル、S, S-ジオキシチオモルホリノ-C₁-C, アル
 キル、カルボキシ-C₁-C, アルキル、C₁-C, アル
 コキシカルボニル-C₁-C, アルキル、又はフェニ
 ル-C₁-C, アルキル又はピリジル-C₁-C, アル
 キルであって、未置換であるか、又はC₁-C, アルキ
 ル、C₁-C, アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、アミ
 ノ、C₁-C, アルキルアミノ、ジ-C₁-C, アルキ
 ルアミノ、ハロゲン及び/もしくはトリフルオロメチル
 により置換されている基であり、
 R₂がC₁-C, アルキルであり、

13

R₁ がアミノ、C₁-C₁, アルカノイルアミノ、C₁-C₁, アルキルアミノ又はジ-C₁-C₁, アルキルアミノであり、

R₁ がC₁-C₁, アルキル又はフェニル-C₁-C₁, アルキルであり、そしてR₂ がC₁-C₁, アルキル、シクロアルキル-C₁-C₁, アルキル、ヒドロキシ-C₁-C₁, アルキル、C₁-C₁, アルコキシ-C₁-C₁, アルキル、C₁-C₁, アルカノイルオキシ-C₁-C₁, アルキル、ヒペリジノ-C₁-C₁, アルキル、ヒドロキシビペリジノ-C₁-C₁, アルキル、C₁-C₁, アルコキシビペリジノ-C₁-C₁, アルキル、C₁-C₁, アルコキシ-C₁-C₁, アルコキシビペリジノ-C₁-C₁, アルキル、C₁-C₁, アルコキシカルボニルビペリジノ-C₁-C₁, アルキル、ビロリジノ-C₁-C₁, アルキル、ヒドロキシビペリジノ-C₁-C₁, アルキル、C₁-C₁, アルコキシビロリジノ-C₁-C₁, アルキル、C₁-C₁, アルコキシ-C₁-C₁, アルコキシ-ビロリジノ-C₁-C₁, アルキル、ヒペラジノ-C₁-C₁, アルキル、N'-C₁-C₁, アルキルヒペラジノ-C₁-C₁, アルキル、N'-C₁-C₁, アルカノイルヒペラジノ-C₁-C₁, アルキル、N'-C₁-C₁, アルコキシカルボニルヒペラジノ-C₁-C₁, アルキル、N'-C₁-C₁, アルコキシ-C₁-C₁, アルキルヒペラジノ-C₁-C₁, アルキル、モルホリノ-C₁-C₁, アルキル、C₁-C₁, アルキルモルホリノ-C₁-C₁, アルキル、チオモルホリノ-C₁-C₁, アルキル、S-オキシチオモルホリノ-C₁-C₁, アルキル、S, S-ジオキシチオモルホリノ-C₁-C₁, アルキル、カルボキシ-C₁-C₁, アルキル、C₁-C₁, アルコキシカルボニル-C₁-C₁, アルキル、カルバモイル-C₁-C₁, アルキル、C₁-C₁, アルキルカルバモイル-C₁-C₁, アルキル、ジ-C₁-C₁, アルキルカルバモイル-C₁-C₁, アルキル、ヒドロキシビペリジノカルボニル-C₁-C₁, アルキル、C₁-C₁, アルコキシビペリジノカルボニル-C₁-C₁, アルキル、C₁-C₁, アルコキシ-C₁-C₁, アルコキシビペリジノカルボニル-C₁-C₁, アルキル、ビロリジノカルボニル-C₁-C₁, アルキル、ヒドロキシビロリジノカルボニル-C₁-C₁, アルキル、C₁-C₁, アルコキシビロリジノカルボニル-C₁-C₁, アルキル、C₁-C₁, アルコキシ-C₁-C₁, アルコキシビロリジノカルボニル-C₁-C₁, アルキル、ヒペラジノカルボニル-C₁-C₁, アルキル、N'-C₁-C₁, アルキルヒペラジノカルボニル-C₁-C₁, アルキル、N'-C₁-C₁, アルカノイルヒペラジノカルボニル-C₁-C₁, アルキル、N'-C₁-C₁, アルコキシカルボニルヒペラジノカルボニル、N'-C₁-C₁, アルコキシ-C₁-C₁, アルキルヒペラジノカルボニル-C₁-C₁, アルキル、モルホリノカルボニル-C₁-C₁, アルキル、C₁-C₁, アルキルモルホリノカルボニル-C

14

₁-C₁, アルキル、チオモルホリノカルボニル-C₁-C₁, アルキル、S-オキシチオモルホリノカルボニル-C₁-C₁, アルキル、S, S-ジオキシチオモルホリノカルボニル-C₁-C₁, アルキル、カルバモイル-C₁-C₁, アルキル、C₁-C₁, -アルキルカルバモイル-C₁-C₁, アルキル、ジ-C₁-C₁, アルキルカルバモイル-C₁-C₁, アルキル、シアノ-C₁-C₁, アルキル、ジカルボキシ-C₁-C₁, アルキル、C₁-C₁, アルコキシカルボニル (カルボキシ) -C₁-C₁, アルキル、ジ-C₁-C₁, アルコキシカルボニル-C₁-C₁, アルキル、ジカルバモイル-C₁-C₁, アルキル、カルバモイル (カルボキシ) -C₁-C₁, アルキル、ジ-(C₁-C₁, アルキルカルバモイル) -C₁-C₁, アルキル、ジ-(ジ-C₁-C₁, アルキルカルバモイル) -C₁-C₁, アルキル、カルボキシ (ヒドロキシ) -C₁-C₁, アルキル、C₁-C₁, アルコキシカルボニル (ヒドロキシ) -C₁-C₁, アルキル、カルバモイル (ヒドロキシ) -C₁-C₁, アルキル、C₁-C₁, アルキルカルバモイル (ヒドロキシ) -C₁-C₁, アルキルもしくはジ-C₁-C₁, アルキルカルバモイル (ヒドロキシ) -C₁-C₁, アルキル、カルボキシシクロアルキル-C₁-C₁, アルキル、C₁-C₁, アルコキシカルボニルシクロアルキル-C₁-C₁, アルキル、カルバモイルシクロアルキル-C₁-C₁, アルキル、C₁-C₁, アルキルカルバモイルシクロアルキル-C₁-C₁, アルキル、ジ-C₁-C₁, アルキルカルバモイルシクロアルキル-C₁-C₁, アルキル、C₁-C₁, アルカンスルホニル-C₁-C₁, アルキル、チオカルバモイル-C₁-C₁, アルキル、N-C₁-C₁, アルキルチオカルバモイル-C₁-C₁, アルキルもしくはN, N'-ジ-C₁-C₁, アルキルチオカルバモイル-C₁-C₁, アルキル、スルファモイル-C₁-C₁, アルキル、C₁-C₁, アルキルスルファモイル-C₁-C₁, アルキルもしくはジ-C₁-C₁, アルキルスルファモイル-C₁-C₁, アルキル、未置換であるか又はオキシ置換されているビロリジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、オキサジアゾリル、ビリジル、オキソビペリジニル、ジオキソビペリジニル、オキソチアゾリル、オキソ-オキサゾリニルもしくはキノリニル、未置換であるか又はオキソ置換されているビロリジニル-C₁-C₁, アルキル、イミダゾリル-C₁-C₁, アルキル、ベンズイミダゾリル-C₁-C₁, アルキル、オキサジアゾリル-C₁-C₁, アルキル、ビリジル-C₁-C₁, アルキル、オキソビペリジニル-C₁-C₁, アルキル、ジオキソビペリジニル-C₁-C₁, アルキル、オキソチアゾリル-C₁-C₁, アルキル、オキソ-オキサゾリニル-C₁-C₁, アルキルもしくはキノリニル-C₁-C₁, アルキル、モルホリノカルボニル-C₁-C₁, アルキル、又は未置換であるかもしくはN-C₁-C₁, アルカノイル化されているビペリジル-C₁-C₁, アルキル、又は未置換であるかもしくはN-

15

C_1 - C , アルカノイル化されているビペリジルである、請求項 1 記載の化合物又はその塩。

【請求項 5】 前記式 I の化合物であって、

R_1 が $2-R_A$ - $3-R_B$ - フェニル基、 $2-R_A$ - $4-R_C$ - フェニル基、 $2-R_A$ - ビリジン - 3 -イル基、 $3-R_A$ - ビリジン - 2 -イル基又は $1-R_D$ - インドル - 3 -イル基であり、ここで R_A 及び R_B の一方は C_1 - C , アルキル、 C_1 - C , アルコキシ - C_1 - C , アルキル、ジ - C_1 - C , アルキルアミノ - C_1 - C , アルキル、ビペリジノ - C_1 - C , アルキル、 C_1 - C , - アルカノイルビペリジニル - C_1 - C , アルキル、 C_1 - C , アルコキシカルボニルビペリジノ - C_1 - C , アルキル、ピロリジノ - C_1 - C , - アルキル、ビペラジノ - C_1 - C , アルキル、 N' - C_1 - C , アルキルビペラジノ - C_1 - C , アルキル、 N' - C_1 - C , アルカノイルビペラジノ - C_1 - C , アルキル、モルホリノ - C_1 - C , アルキル、 C_1 - C , アルキルモルホリノ - C_1 - C , アルキル、チオモルホリノ - C_1 - C , - アルキル、アミノ - C_1 - C , アルコキシ、 C_1 - C , アルカノイルアミノ - C_1 - C , アルコキシ、ジ - C_1 - C , アルキルアミノ - C_1 - C , アルコキシ、ビペリジノ - C_1 - C , アルコキシ、モルホリノ - C_1 - C , アルコキシ、ヒドロキシ、 C_1 - C , アルコキシ、 C_1 - C , アルコキシ - C_1 - C , - アルコキシ、 C_1 - C , アルコキシ - C_1 - C , アルコキシ - C_1 - C , アルケニルオキシ、アミノ - C_1 - C , - アルコキシ、 C_1 - C , アルカノイルアミノ - C_1 - C , アルコキシ、ジ - C_1 - C , アルキルアミノ - C_1 - C , アルコキシ、ビペリジノ - C_1 - C , - アルコキシ、モルホリノ - C_1 - C , アルコキシ、カルバモイル又はカルバモイル - C_1 - C , アルコキシであり、そして他方が水素、 C_1 - C , アルキル、例えばメチル、ヒドロキシ又は C_1 - C , アルコキシであり、

R_C が水素、ヒドロキシ、 C_1 - C , アルコキシ、 C_1 - C , アルコキシ - C_1 - C , アルコキシ、モルホリノ - C_1 - C , アルキルカルバモイル - C_1 - C , アルコキシ、ジ - C_1 - C , アルキルアミノ - C_1 - C , アルキル、ビペリジノ - C_1 - C , アルキル、 C_1 - C , アルコキシ - カルボニルビペリジノ - C_1 - C , アルキル、ピロリジノ - C_1 - C , アルキル、ビペラジノカルボニル - C_1 - C , アルキル、 N' - C_1 - C , - アルキルビペラジノカルボニル - C_1 - C , アルキル、 N' - C_1 - C , アルカノイルビペラジノカルボニル - C_1 - C , アルキル、モルホリノ、モルホリノ - C_1 - C , アルキル、チオモルホリノ - C_1 - C , アルキル、 C_1

16

- C , アルコキシ、アミノ - C_1 - C , アルコキシ、 C_1 - C , アルカノイルアミノ - C_1 - C , アルコキシ、ジ - C_1 - C , アルキルアミノ - C_1 - C , アルコキシ、ビペリジノ - C_1 - C , アルコキシ、モルホリノ - C_1 - C , アルコキシ、モルホリノ - C_1 - C , アルキルカルバモイル - C_1 - C , アルコキシ、カルボキシ、カルバモイル、 C_1 - C , アルキルカルバモイル、カルボキシ - C_1 - C , アルコキシ、カルバモイル - C_1 - C , アルコキシ、 C_1 - C , アルキルカルバモイル - C_1 - C , アルコキシ、ジ - C_1 - C , アルキルアミノ - C_1 - C , アルコキシ又はテトラゾリル - C_1 - C , アルコキシであり、そして R_D が C_1 - C , アルキル、 C_1 - C , アルコキシ - C_1 - C , アルキル、カルバモイル - C_1 - C , アルキル、 C_1 - C , アルキルカルバモイル - C_1 - C , - アルキル、ジ - C_1 - C , アルキルカルバモイル - C_1 - C , アルキル、ビペリジノ - C_1 - C , アルキル又は C_1 - C , アルコキシカルボニルビペリジノ - C_1 - C , アルキルであり、

基 X_1 及び X_2 の一方がカルボニルであり、そして他がメチレンであり、

R_2 が C_1 - C , アルキルであり、

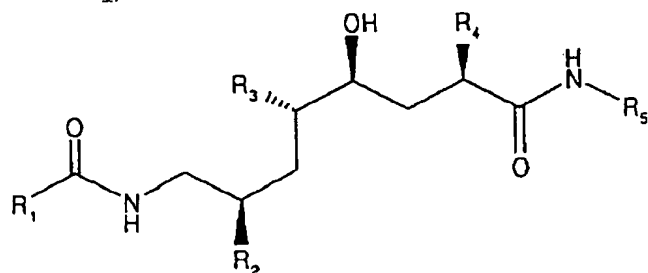
R_3 がアミノ又は C_1 - C , アルカノイルアミノであり、

R_4 が C_1 - C , アルキルであり、そして、

R_5 が C_1 - C , アルキル、 C_1 - C , アルコキシ - C_1 - C , アルキル、 C_1 - C , アルコキシカルボニルビペリジノ - C_1 - C , アルキル、ピロリジノ - C_1 - C , アルキル、 N' - C_1 - C , アルキルビペラジノ - C_1 - C , アルキル、 N' - C_1 - C , アルコキシカルボニルビペラジノ - C_1 - C , アルキル又は N' - C_1 - C , アルカノイルビペラジノ - C_1 - C , アルキル、モルホリノ - C_1 - C , アルキル、チオモルホリノ - C_1 - C , アルキル、モルホリノカルボニル - C_1 - C , アルキル、カルバモイル - C_1 - C , アルキル、 C_1 - C , アルキルカルバモイル - C_1 - C , アルキル、ジ - C_1 - C , アルキルカルバモイル - C_1 - C , アルキル、ビペリジノカルボニル - C_1 - C , アルキル、ビペラジノカルボニル - C_1 - C , アルキル、 N' - C_1 - C , アルキルビペラジノカルボニル - C_1 - C , アルキル、 N' - C_1 - C , アルカノイルビペラジノカルボニル - C_1 - C , アルキル、 N' - C_1 - C , アルキルビペラジノカルボニル - C_1 - C , アルキル又はモルホリノカルボニル - C_1 - C , アルキルである、請求項 1 記載の化合物又はその塩。

【請求項 6】 次式 I a の化合物

【化 2】



(la),

(式中、

R_1 は 2- R_A -4- R_C -フェニル基、2- R_A -ピリジン-3-イル基又は 3- R_A -ピリジン-2-イル基であり、ここで R_A は C_1 -C、アルコキシ-C₁-C、アルキル、モルホリノ-C₁-C、アルキル、 C_1 -C、アルカノイルピペラジノ-C₁-C、アルキル、 C_1 -C、アルコキシ、 C_1 -C、アルコキシ-C₁-C、アルコキシ、 C_1 -C、アルコキシ、 C_1 -C、アルケニルオキシ、 C_1 -C、アルコキシ-C₁-C、アルコキシ-C₁-C、アルコキシ、ジ-C₁-C、アルキルアミノ-C₁-C、アルコキシ、カルバモイル-C₁-C、アルコキシ又はカルバモイルであり、そして、

R_C は水素、ジ-C₁-C、アルキルアミノ-C₁-C、アルキル、ピペリジノ-C₁-C、アルキル、ピロリジノ-C₁-C、アルキル、モルホリノ-C₁-C、アルキル、 C_1 -C、アルカノイルピペラジノ-C₁-C、アルキル又は C_1 -C、アルキルピペラジノ-C₁-C、アルキル、モルホリノ-C₁-C、アルコキシ、モルホリノ-C₁-C、アルキルカルバモイル-C₁-C、アルコキシ、ピペリジノ-C₁-C、アルコキシ、カルボキシ、カルバモイル、 C_1 -C、アルキルカルバモイル、カルボキシ-C₁-C、アルコキシ、ジ-C₁-C、-アルキルアミノ-C₁-C、アルコキシ、 C_1 -C、アルキルカルバモイル-C₁-C、アルコキシ又はテトラゾリル-C₁-C、アルコキシであり、

X_1 はカルボニルであり、そして X_2 はメチレンであり、

R_2 及び R_4 は互いに独立して C_1 -C、アルキルであり、

R_3 はアミノであり、そして R_5 は C_1 -C、アルキル、モルホリノ-C₁-C、アルキル、チオモルホリノ-C₁-C、アルキル、モルホリノカルボニル-C₁-C、アルキル、カルバモイル-C₁-C、アルキル、 C_1 -C、アルキルカルバモイル-C₁-C、アルキル、ジ-C₁-C、アルキルカルバモイル-C₁-C、アルキル、 N' -C₁-C、アルキルピペラジノ-C₁-C、アルキル、 N' -C₁-C、アルコキシカルボニルピペラジノ-C₁-C、アルキル又は N' -C₁-C、アルカノイルピペラジノ-C₁-C、アルキルである)又はその塩。

10 【請求項 7】 下記のいずれかの化合物：

1) (2S, 4S, 5S, 7R)-N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-オクチル)-2-(3-メトキシプロポキシ)-ベンズアミド；

2) (2S, 4S, 5S, 7R)-N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-オクチル)-3-メトキシ-2-(3-メトキシプロポキシ)-ベンズアミド；

3) (2S, 4S, 5S, 7R)-N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-オクチル)-4-メトキシ-2-(3-メトキシプロポキシ)-ベンズアミド；

4) (2S, 4S, 5S, 7R)-N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-オクチル)-3-(3-メトキシプロポキシ)-ベンズアミド；

5) (2S, 4S, 5S, 7R)-N-(7-ブチルカルバモイル-4-ホルミルアミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-オクチル)-3-メトキシ-2-(3-メトキシプロポキシ)-ベンズアミド；

6) (2S, 4S, 5S, 7R)-1-ベンジル-1H-インドル-3-カルボン酸N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-オクチル)-アミド；

7) (2S, 4S, 5S, 7R)-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドル-3-カルボン酸N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-オクチル)-アミド；

8) (2S, 4S, 5S, 7R)-1-ピリジン-2-イル-1H-インドル-3-カルボン酸N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-オクチル)-アミド；

9) (2S, 4S, 5S, 7R)-1-(2-メトキシベンジル)-1H-インドル-3-カルボン酸N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-オクチル)-アミド；

10) (2S, 4S, 5S, 7R)-N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-オクチル)-2-(3-メトキシプロポキシ)-ベンズアミド；

50

19

11) (2S, 4S, 5S, 7R) - N - (4-アミノ
-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-メチ
ル-オクチル) - 2 - (3-メトキシプロポキシ) - ベ
ンズアミド;

12) (2S, 4S, 5S, 7R) - N - (4-アミノ
-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-メチ
ル-オクチル) - 2 - (3-メトキシプロポキシ) - ベ
ンズアミド;

13) (2S, 4S, 5S, 7S) - N - (4-アミノ
-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソ
プロピル-8-メチル-ノニル) - 2 - (3-メトキシ
プロポキシ) - ベンズアミド;

14) (2S, 4S, 5S, 7S) - N - (4-アミノ
-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソ
プロピル-8-メチル-ノニル) - 2 - (4-メトキシ
プトキシ) - ベンズアミド;

15) (2S, 4S, 5S, 7S) - N - (4-アミノ
-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソ
プロピル-8-メチル-ノニル) - 2 - プロポキシ-ベ
ンズアミド;

16) (2S, 4S, 5S, 7S) - N - (4-アミノ
-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソ
プロピル-8-メチル-ノニル) - 2 - (2-メトキシ
エトキシ) - ベンズアミド;

17) (2S, 4S, 5S, 7S) - N - (4-アミノ
-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソ
プロピル-8-メチル-ノニル) - 2 - [2 - (2-メ
トキシエトキシ) - エトキシ] - ベンズアミド;

18) (2S, 4S, 5S, 7S) - N - (4-アミノ
-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソ
プロピル-8-メチル-ノニル) - 4-メトキシ-2 -
(3-メトキシプロポキシ) - ベンズアミド;

19) (2S, 4S, 5S, 7S) - N - (4-アミノ
-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソ
プロピル-8-メチル-ノニル) - 4-メトキシ-3 -
(3-メトキシプロポキシ) - ベンズアミド;

20) (2S, 4S, 5S, 7S) - N - (4-アミノ
-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソ
プロピル-8-メチル-ノニル) - 2 - (プロポキシメ
チル) - ベンズアミド;

21) (2S, 4S, 5S, 7S) - N - (4-アミノ
-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソ
プロピル-8-メチル-ノニル) - 2 - アセトアミド-
ベンズアミド;

22) (2S, 4S, 5S, 7S) - N - (4-アミノ
-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソ
プロピル-8-メチル-ノニル) - 2 - [2 - (アセト
アミド) - エトキシ] - ベンズアミド;

23) (2S, 4S, 5S, 7S) - N - (4-アミノ
-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソ

20

プロピル-8-メチル-ノニル) - 2 - (4-メトキシ
プト-2-エトキシ) - ベンズアミド;

24) (2S, 4S, 5S, 7S) - N - (4-アミノ
-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソ
プロピル-8-メチル-ノニル) - 2 - (4-メトキシ
プトキシ) - 4-メチル-ベンズアミド;

25) (2S, 4S, 5S, 7S) - N - [4-アミノ
-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソ
プロピル-8-メチル-ノニル] - 2 - (3-メトキシ
プロポキシ) - ニコチンアミド;

26) (2S, 4S, 5S, 7S) - N - [4-アミノ
-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソ
プロピル-8-メチル-ノニル] - 3 - (4-メトキシ
プトキシ) - ビリジン-2-カルボン酸アミド;

27) (2S, 4S, 5S, 7S) - N - (4-アミノ
-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソ
プロピル-8-メチル-ノニル) - 2-ヒドロキシ-ベ
ンズアミド;

28) (2S, 4S, 5S, 7S) - N - (4-アミノ
-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソ
プロピル-8-メチル-ノニル) - 2 - [2 - (メトキ
シメトキシ) - エトキシ] - ベンズアミド;

29) (2S, 4S, 5S, 7S) - N - [4-アミノ
-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-7
- (2-モルホリン-4-イルエチルカルバモイル) -
ノニル] - 2 - (3-メトキシプロポキシ) - ベンズア
ミド;

30) (2S, 4S, 5S, 7S) - N - [4-アミノ
-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-7
- (2-モルホリン-4-イルエチルカルバモイル) -
ノニル] - 2 - (4-メトキシプトキシ) - ベンズアミ
ド;

31) (2S, 4S, 5S, 7S) - N - [4-アミノ
-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-7
- (2-モルホリン-4-イルエチルカルバモイル) -
ノニル] - 2 - (2-メトキシエトキシ) - ベンズアミ
ド;

32) (2S, 4S, 5S, 7S) - N - [4-アミノ
-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-7
- (2-モルホリン-4-イルエチルカルバモイル) -
ノニル] - 2 - (3-メトキシプロポキシ) - ニコチン
アミド;

33) (2S, 4S, 5S, 7S) - N - [4-アミノ
-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-7
- (2-モルホリン-4-イルエチルカルバモイル) -
ノニル] - 3 - (4-メトキシプトキシ) - ビリジン-
2-カルボン酸アミド;

34) (2S, 4S, 5S, 7S) - N - [4-アミノ
-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-7
- (2-モルホリン-4-イルエチルカルバモイル) -

21

ノニル〕-2-(4-メトキシブト-2-エノキシ)-ベンズアミド;

35) (2S, 4S, 5S, 7S)-N-[4-アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-7-(2-モルホリン-4-イルエチルカルバモイル)-ノニル]-2-(4-メトキシブトキシ)-4-メチル-ベンズアミド;

36) (2S, 4S, 5S, 7S)-N-[4-アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-7-(2-モルホリン-4-イルエチルカルバモイル)-メチル-ノニル]-2-(5-メトキシベンチルオキシ)-ベンズアミド;

37) (2S, 4S, 5S, 7S)-N-[4-アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-7-(3-モルホリン-4-イルプロピルカルバモイル)-ノニル]-2-(4-メトキシブトキシ)-ベンズアミド;

38) (2S, 4S, 5S, 7S)-N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-ノニル)-2-(4-メトキシブトキシ)-4-(モルホリン-4-イルメチル)-ベンズアミド;

39) (2S, 4S, 5S, 7S)-N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-ノニル)-2-(4-メトキシブトキシ)-4-[2-(モルホリン-4-イル)エトキシ]-ベンズアミド;

40) (2S, 4S, 5S, 7S)-N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-ノニル)-4-[3-(ジメチルアミノ)-プロポキシ]-2-(4-メトキシブトキシ)-ベンズアミド;

41) (2S, 4S, 5S, 7S)-N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-ノニル)-2-(4-メトキシブトキシ)-4-(ピペリジン-1-イル)メチル-ベンズアミド;

42) (2S, 4S, 5S, 7S)-N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-ノニル)-2-(4-メトキシブトキシ)-4-(ピロリジン-1-イル)メチル-ベンズアミド;

43) (2S, 4S, 5S, 7S)-N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-7-ノニル)-2-(4-メトキシブトキシ)-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)メチル-ベンズアミド;

44) (2S, 4S, 5S, 7S)-N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-ノニル)-4-ジメチルアミノ

22

メチル-2-(4-メトキシブトキシ)-ベンズアミド;

45) (2S, 4S, 5S, 7S)-N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-ノニル)-2-(4-メトキシブトキシ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル-ベンズアミド;

46) (2S, 4S, 5S, 7S)-N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-ノニル)-4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)メチル-2-(4-メトキシブトキシ)-ベンズアミド;

47) (2S, 4S, 5S, 7S)-N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-ノニル)-2-(3-アミノプロポキシ)-ベンズアミド;

48) (2S, 4S, 5S, 7S)-N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-ノニル)-2-(2-アミノエトキシ)-ベンズアミド;

49) (2S, 4S, 5S, 7S)-N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-ノニル)-2-[2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-エトキシ]-ベンズアミド;

50) (2S, 4S, 5S, 7S)-N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-ノニル)-2-[2-(モルホリン-4-イル)-エチル]-ベンズアミド;

51) (2S, 4S, 5S, 7S)-N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-ノニル)-2-(3-ジメチルアミノプロポキシ)-ベンズアミド;

52) (2S, 4S, 5S, 7S)-N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-ノニル)-2-[3-(モルホリン-4-イル)-プロポキシ]-ベンズアミド;

53) (2S, 4S, 5S, 7S)-N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-ノニル)-2-[2-(モルホリン-4-イル)-エトキシ]-ベンズアミド;

54) (2S, 4S, 5S, 7S)-N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-ノニル)-2-[2-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-エチル]-ベンズアミド;

55) (2S, 4S, 5S, 7S)-N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-ノニル)-2-[2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-エチル]-ベンズアミド;

ド；

56) (2S, 4S, 5S, 7S) - 4-アミノ-5-ヒドロキシ-2, 7-ジイソプロピル-オクタジオン酸 8-ブチルアミド 1-[2-(3-メトキシプロポキシ)-ベンジル]アミド；

57) (2S, 4S, 5S, 7S) - 4-アミノ-5-ヒドロキシ-2, 7-ジイソプロピル-オクタジオン酸 8-ブチルアミド 1-[3-(3-メトキシプロポキシ)-ベンジル]アミド；

58) (2S, 4S, 5S, 7S) - 4-アミノ-5-ヒドロキシ-2, 7-ジイソプロピル-オクタジオン酸 8-ブチルアミド 1-[2-(4-メトキシプロポキシ)-ベンジル]アミド；

59) (2S, 4S, 5S, 7S) - 4-アミノ-5-ヒドロキシ-2, 7-ジイソプロピル-オクタジオン酸 8-ブチルアミド 1-[2-(5-メトキシベンチルオキシ)-ベンジル]アミド；

60) (2S, 4S, 5S, 7S) - N1-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-ノニル)-N4-メチル-2-(4-メトキシブトキシ)-テレフタルジアミド；

61) (2S, 4S, 5S, 7S) - N1-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-ノニル)-N4-[(2-モルホリン-4-イル)エチル]-2-(4-メトキシブトキシ)-テレフタルジアミド；

62) (2S, 4S, 5S, 7S) - N1-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-ノニル)-2-(4-メトキシブトキシ)-テレフタルジアミド；

63) (2S, 4S, 5S, 7S) - N4-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-ノニル)-3-(4-メトキシブトキシ)-テレフタルミド酸；

64) (2S, 4S, 5S, 7S) - N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-ノニル)-4-ブチルカルバモイルメトキシ-2-(4-メトキシブトキシ)-ベンズアミド；

65) (2S, 4S, 5S, 7S) - [4-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-ノニル-カルバモイル)-3-(4-メトキシブトキシ)-フェノキシ]-酢酸；

66) (2S, 4S, 5S, 7S) - N-{4-アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-7-[2-(モルホリン-4-イル)-エチルカルバモイル]-ノニル}-2-(4-メトキシブトキシ)-4-[2-(モルホリン-4-イル)エチルカルバモイルメトキシ]ベンズアミド；

6.7) (2S, 4S, 5S, 7S) - N-(4-アミノ

-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-ノニル)-2-(4-メトキシブトキシ)-4-(1H-テトラゾル-5-イルメトキシ)-ベンズアミド；

68) (2S, 4S, 5S, 7S, 2R') - N-[4-アミノ-7-(2'-メチルカルバモイル-プロピルカルバモイル)-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-ノニル]-2-(4-メトキシブトキシ)-ベンズアミド；

69) (2S, 4S, 5S, 7S) - N-(4-アミノ-7-[2-(ジメチルアミノカルバモイル)-エチルカルバモイル]-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-ノニル)-2-(4-メトキシブトキシ)-ベンズアミド；

70) (2S, 4S, 5S, 7S) - N-[4-アミノ-7-(3-カルバモイルプロピルカルバモイル)-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-ノニル]-2-(4-メトキシブトキシ)-ベンズアミド；

71) (2S, 4S, 5S, 7S) - N-[4-アミノ-7-(2-カルバモイル-2-メチルプロピルカルバモイル)-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-ノニル]-2-(4-メトキシブトキシ)-ベンズアミド；

72) (2S, 4S, 5S, 7S) - N-{4-アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-7-[3-(モルホリン-4-イル)-3-オキソプロピルカルバモイル]-ノニル}-2-(4-メトキシブトキシ)-ベンズアミド；

73) (2S, 4S, 5S, 7S) - N-(7-[2-(4-アセチルピペリジン-1-イル)-エチルカルバモイル]-4-アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-ノニル)-2-(4-メトキシブトキシ)-ベンズアミド；

74) (2S, 4S, 5S, 7S) - N-[4-アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-7-(2-チオモルホリン-4-イルエチルカルバモイル)-メチル-ノニル]-2-(4-メトキシブトキシ)-ベンズアミド；

75) (2S, 4S, 5S, 7S) - N-(4-アミノ-7-(2-カルバモイル-2-メチルプロピルカルバモイル)-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-ノニル)-2-(4-メトキシブトキシ)-4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-ベンズアミド；

76) (2S, 4S, 5S, 7S) - N-(4-アミノ-7-(2-カルバモイル-2-メチルプロピルカルバモイル)-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-ノニル)-2-(4-メトキシブトキシ)-4-(モルホリン-4-イルメチル)-ベンズアミド；

77) (2S, 4S, 5S, 7S) - N-[4-アミノ

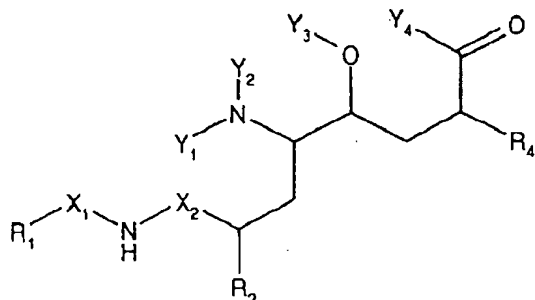
25

7- (2-カルバモイル-2-メチルプロピルカルバモイル)-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-ノニル]-2-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-ベンズアミド;

78) (2S, 4S, 5S, 7S)-N-{4-アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[2-(4-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)-エチルカルバモイル]-8-メチル-ノニル]-2-(4-メトキシブトキシ)-ベンズアミド;

79) (2S, 4S, 5S, 7R)-N-{4-アミノ-5-ヒドロキシ-2-メチル-7-[(2-モルホリン-4-イルエチル)-カルバモイル]-オクチル]-2-(3-メトキシプロポキシ)-ベンズアミド; もしくは

80) (2S, 4S, 5S, 7R)-N-{4-アミノ*



(II),

(式中、Y₁ は低級アルキル、低級アルカノイル又はアミノ保護基であり、Y₂ は水素であるか、又はY₁ と一緒になって二価の連結基となっており、Y₃ は水素、ヒドロキシ保護基であるか、又はY₂ と一緒になって二価の連結基となっているか、又はY₁ と一緒になって直結合となっており、Y₄ は遊離もしくは反応性のエーテル化もしくはエステル化ヒドロキシであるか、又はY₁ と一緒になって直結合となっており、そしてR₁、R₂、※

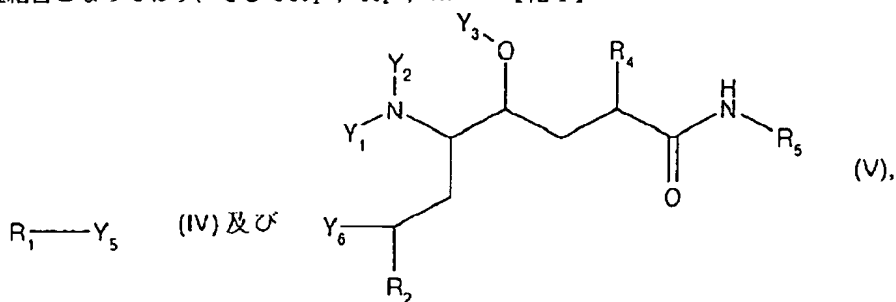
※R₃、R₄、R₅、X₁及びX₂は前記式Iについて定義した通りである)を次式IIIのアミン

H₂N-R₅ (III)

(式中、R₅は式Iについて定義した通りである)と反応させてアミド結合を形成させ、そして存在する全ての保護基を外すか、又は

b) 次式IV及びVの化合物

【化4】



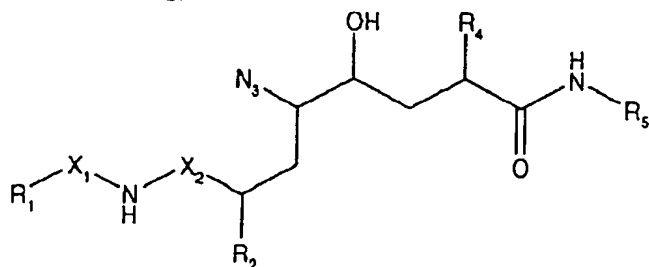
(V),

(式中、Y₁ は低級アルキル、低級アルカノイル又はアミノ保護基であり、Y₂ は水素であるか、又はY₁ と一緒になって二価の保護基となっており、Y₃ は水素、ヒドロキシ保護基であるか又はY₂ と一緒になって二価の保護基となっており、基Y₄、及びY₅の一方はアミノメチル基であり、そして他方は遊離又は官能基修飾化カル

ボキシ基であり、そしてR₁、R₂、R₃、R₄及びR₅は式Iについて定義した通りである)を互いと縮合させ、そして存在している全ての保護基を外すか、又は

c) R₅がアミノである式Iの化合物の製造のため、式VIの化合物

【化5】



(VI).

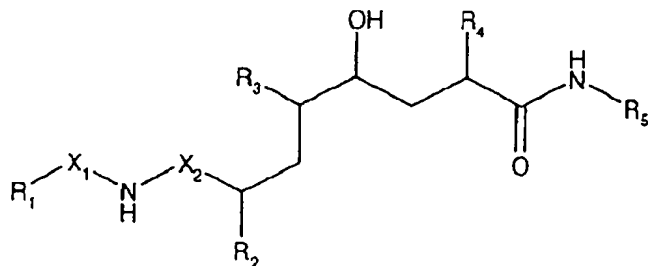
(式中、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 X_1 及び X_2 は式 I について定義した通りであり、そして Y は水素又はヒドロキシ保護基である)において、そのアジド基をアミノに還元させ、次いで縮合させ、そして存在している全ての保護基を外し；そして各ケースにおいて、所望するならば、上記の工程のいずれかにより得られる少なくとも一の塩形成基を有する式 I の化合物をその塩に変換せ*

10* しめるか、又は得られる塩を遊離化合物もしくは別の塩に変換せしめるか、及び／又は得られる異性体の混合物を分別せしめるか、及び／又は式 I の化合物を別の式 I の化合物に変換せしめること；を含んで成る方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】本発明は次式の化合物

【化6】



(I).

(式中、 R_1 は 2- R_A -3- R_B フェニル基、2- R_A -4- R_C -フェニル基、2- R_A -ビリジン-3-イル基、3- R_A -ビリジン-2-イル基又は 1- R_D -インドール-3-イル基であり、ここで基 R_A 及び R_B の一方は脂肪式もしくはヘテロ脂環式-脂肪式基であるか、又は遊離もしくは脂肪式、芳香族脂肪式もしくはヘテロ芳香族脂肪式的にエーテル化されているヒドロキシであり、そして他方は水素、脂肪式基、又は遊離であるかもしくはエステル化されているもしくはアミド化されているカルボキシであり、 R_C は水素、脂肪式基、遊離であるかもしくは脂肪式、芳香族脂肪式、ヘテロ芳香族脂肪式もしくはヘテロアリール脂肪式的にエーテル化されているヒドロキシであるか、又は未置換であるかもしくはヘテロ脂肪式的に置換化されているアミノ基であり、そして R_D は脂肪式、芳香族脂肪式又はヘテロ脂肪式基であり、基 X_1 及び X_2 の一方はカルボニルであり、そして他方はメチレンであり、 R_2 は脂肪式基であり、 R_3 は未置換であるか又は脂肪式的に置換化されているアミノであり、 R_4 は脂肪式又は芳香族脂肪式基であり、そして R_5 は脂肪式もしくは脂環式-脂肪式基であるか、又は任意的に水素化及び／もしくはオキソ置換化されているヘテロアリール基であるか、又は炭素原子を介して結合している任意的に水素化及び／もしくはオキソ置換化されているヘテロアリールもしくはヘテロ脂肪式基である)又はその塩、かかる本発明の化合物

の製法、かかる化合物を含んで成る薬理組成物、及び医薬品の活性成分としてのかかる化合物の利用に関する。

【0002】本明細書において、一般用語は好ましくは下記の通りに定義される：

30 【0003】脂肪式基は、例えば、低級アルキル、ヒドロキシ-低級アルキル、低級アルカノイルオキシ-低級アルキル、低級アルコキシ-低級アルキル、低級アルコキシ-低級アルコキシ-低級アルキル、低級アルコキシ-低級アルコキシ-低級アルキル、遊離であるかもしくはアミド化されているカルボキシもしくはカルボキシ-低級アルキル基、遊離であるか、エステル化されているかもしくはアミド化されているジカルボキシ-低級アルキル、遊離であるか、エステル化されているかもしくはアミド化されているカルボキシ(ヒドロキシ)-低級アルキル、低級アルカンスルホニル-低級アルキル、又は未置換であるかもしくはN-モノ-もしくはN、N-ジ低級アルキル化されているスルファモイル-低級アルキルである。

40 【0004】遊離であるか、又は脂肪式、芳香族脂肪式、ヘテロ脂環式-脂肪式もしくはヘテロアリール脂肪式的にエーテル化されているヒドロキシは、例えば、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ヒドロキシ-低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ-低級アルコキシ、低級アルコキシ-低級アルコキシ、低級アルコキシ-低級アルコキシ、ポリハロー-低級アルコキシも

しくはシアノー低級アルコキシ；アミノ低級アルコキシ基であって、未置換であるか、又はN-低級アルカノイル化されているか、もしくはN-モノーもしくはN、N-ジ-低級アルキル化されているか、又は低級アルキレン、ヒドロキシ、低級アルコキシもしくは低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルキレンにより、未置換であるかもしくはN'-低級アルカノイル化されているか、低級アルコキシカルボニルもしくは低級アルコキシ低級アルキル-N'-置換化されているもしくはN'-低級アルキル化されているアザ-低級アルキレンにより、オキサ-低級アルキレンにより、もしくは任意的S-酸化されているチア-低級アルキレンによりN、N'-ジ置換されている基であるか、又は未置換であるか又は置換化フェニルもしくはピリジル-低級アルコキシ、又は遊離もしくはアミド化されているカルボキシ、又はカルボキシ低級アルコキシもしくはテトラゾリル-低級アルコキシである。

【0005】ヘテロ脂肪式基は、例えば、アミノ低級アルキル基であって、未置換であるか、又はN-低級アルカノイル化されているか、又はN-モノーもしくはN、N-ジ-低級アルキル化されているか、又は低級アルキレン、ヒドロキシ、低級アルコキシもしくは低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルキレンにより、未置換であるかもしくはN'-低級アルカノイル化されているか、低級アルコキシカルボニルもしくは低級アルコキシ低級アルキル-N'-置換化されている、もしくはN'-低級アルキル化されているアザ-低級アルキレンにより、オキサ-低級アルキレンにより、もしくは任意的にS-酸化されているチア-低級アルキレンによりN、N'-ジ置換されている基；又はN-モノーもしくはN、N-ジ-低級アルキル化されているチオカルバモイル-低級アルキル基である。

【0006】芳香族脂肪式基又はヘテロ脂肪式基は、例えば、未置換であるか又は置換化されているフェニルもしくはピリジル-低級アルキル基である。

【0007】脂環式-脂肪式基は、例えば、シクロアルキル-低級アルキル、又は遊離であるかもしくはエステル化もしくはアミド化されているカルボキシシクロアルキル-低級アルキルである。

【0008】未置換であるか又は脂肪式的に置換されているアミノは、例えば、未置換であるか又はN-低級アルカノイル化されている又はN-モノーもしくはN、N-ジ-低級アルキル化されているアミノである。

【0009】未置換であるか又はヘテロ脂肪式的に置換されているアミノは、例えば、未置換であるか、又はN-低級アルカノイル化されているか、又はN-モノーもしくはN、N-ジ-低級アルキル化されているか、又は低級アルキレン、ヒドロキシ、低級アルコキシもしくは低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルキレンにより、未置換であるかもしくはN'-低級アルカノイ

ル化されているか、低級アルコキシカルボニルもしくは低級アルコキシ低級アルキル-N'-置換化されている、もしくはN'-低級アルキル化されているアザ-低級アルキレンにより、オキサ-低級アルキレンにより、もしくは任意的にS-酸化されているチア-低級アルキレンによりN、N'-ジ置換されている基；である。

【0010】遊離であるか、又はエステル化もしくはアミド化されているカルボキシは、例えば、遊離であるか、又は脂肪式もしくは芳香族脂肪式的にエーテル化されているカルボキシ又は脂肪式的に置換されているカルバモイルである。

【0011】フェニル、フェニル-低級アルコキシ、ピリジル-低級アルキル、ピリジル-低級アルコキシ及び任意的に水素化及び／もしくはオキソ置換されているヘテロアリールにとって好適な置換基は、例えば、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-低級アルキルアミノ、ハロゲン及びトリフルオロメチルであり、それらの置換基は3個まで、特1又は2個であってよく、それらは同一でも異なってもよい。

【0012】アミノであって、未置換であるか、又はN-低級アルカノイル化されているか、又はN-モノーもしくはN、N-ジ-低級アルキル化されているか、又は低級アルキレン、ヒドロキシ、低級アルコキシもしくは低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルキレンにより、未置換であるかもしくはN'-低級アルカノイル化されているか、低級アルコキシカルボニルもしくは低級アルコキシ低級アルキル-N'-置換化されている、もしくはN'-低級アルキル化されているアザ-低級アルキレンにより、オキサ-低級アルキレンにより、もしくは任意的にS-酸化されているチア-低級アルキレンによりN、N'-ジ置換されている基；は、例えば、アミノ、低級アルカノイルアミノ、低級アルカノイルアミノ、低級アルキルアミノ、ジ-低級アルキルアミノ、未置換であるか又はヒドロキシ、低級アルコキシもしくは低級アルコキシ低級アルキル-置換されているビペリジノもしくはピロリジノ基、例えば、ビペリジノ、ヒドロキシビペリジノ、低級アルコキシビペリジノ、低級アルコキシ低級アルコキシビペリジノ、低級アルコキシカルボニルビペリジノ、ピロリジノ、ヒドロキシピロリジノ、低級アルキルピロリジノ、低級アルコキシ低級アルコキシピロリジノ、未置換であるか又はN'-低級アルキル化されている、N'-低級アルカノイル化されている、又は低級アルコキシカルボニルもしくは低級アルコキシ低級アルキル-N'-置換されているビペラジノ、例えば、ビペラジノ、N'-低級アルキルビペリジノ、N'-低級アルカノイルビペラジノ、N'-低級アルコキシカルボニルビペラジノもしくはN'-低級アルコキシ低級アルキルビペラジノ、未置換であるか又は低級アルキル化されているモルホリ

ノ、例えばモルホリノもしくは低級アルキルモルホリノ、又は任意的にS-酸化されているチオモルホリノ、例えばチオモルホリノ、S-オキシチオモルホリノ又はS、S-ジオキシチオモルホリノである。

【0013】アミノ-低級アルキルであって、未置換であるか、又はN-低級アルカノイル化されているか、又はN-モノ-もしくはN、N-ジ-低級アルキル化されているか、又は低級アルキレン、ヒドロキシー、低級アルコキシ-もしくは低級アルコキシ-低級アルコキシ-低級アルキレンにより、未置換であるかもしくはN'-低級アルカノイル化されているか、低級アルコキシカルボニル-もしくは低級アルコキシ-低級アルキル-N'-置換化されている、もしくはN'-低級アルキル化されているアザ-低級アルキレンにより、オキサ-低級アルキレンにより、もしくは任意的にS-酸化されているチア-低級アルキレンによりN、N-ジ置換されている基；は、例えば、アミノ-低級アルキル、低級アルカノイルアミノ-低級アルキル、低級アルカノイルアミノ-低級アルキル、ジ-低級アルキルアミノ-低級アルキル、未置換であるか又はヒドロキシー、低級アルコキシ-もしくは低級アルコキシ-低級アルキル-置換されているビベリジノ-もしくはピロリジノ-低級アルキル、例えば、ビベリジノ-低級アルキル、ヒドロキシビベリジノ-低級アルキル、低級アルコキシビベリジノ-低級アルキル、低級アルコキシ-低級アルコキシビベリジノ-低級アルキル、低級アルコキシカルボニルビベリジノ-低級アルキル、ピロリジノ-低級アルキル、ヒドロキシピロリジノ-低級アルキル、低級アルコキシピロリジノ-低級アルキル、低級アルコキシ-低級アルコキシピロリジノ-低級アルキル、未置換であるか又はN'-低級アルキル化されている、N'-低級アルカノイル化されている、又は低級アルコキシカルボニル-もしくは低級アルコキシ-低級アルキル-N'-置換されているビベラジノ-低級アルキル、例えば、ビベラジノ-低級アルキル、N'-低級アルキルビベリジノ-低級アルキル、N'-低級アルカノイルビベラジノ-低級アルキル、N'-低級アルコキシカルボニルビベラジノ-低級アルキルもしくはN'-低級アルコキシ-低級アルキルビベラジノ-低級アルキル、未置換であるか又は低級アルキル化されているモルホリノ-低級アルキル、例えばモルホリノ-低級アルキルもしくは低級アルキルモルホリノ-低級アルキル、又は任意的にS-酸化されているチオモルホリノ-低級アルキル、例えばチオモルホリノ-低級アルキル、S-オキシチオモルホリノ-低級アルキル又はS、S-ジオキシチオモルホリノ-低級アルキルである。

【0014】アミノ-低級アルコキシであって、未置換であるか、又はN-低級アルカノイル化されているか、又はN-モノ-もしくはN、N-ジ-低級アルキル化されているか、又は低級アルキレン、ヒドロキシー、低級

アルコキシ-もしくは低級アルコキシ-低級アルコキシ-低級アルキレンにより、未置換であるかもしくはN'-低級アルカノイル化されているか、低級アルコキシカルボニル-もしくは低級アルコキシ-低級アルキル-N'-置換化されている、もしくはN'-低級アルキル化されているアザ-低級アルキレンにより、オキサ-低級アルキレンにより、もしくは任意的にS-酸化されているチア-低級アルキレンによりN、N-ジ置換されている基；は、例えば、アミノ-低級アルコキシ、低級アルカノイルアミノ-低級アルコキシ、低級アルカノイルアミノ-低級アルコキシ、低級アルキルアミノ-低級アルコキシ、ジ-低級アルキルアミノ-低級アルコキシ、未置換であるか又はヒドロキシー、低級アルコキシ-もしくは低級アルコキシ-低級アルキル-置換されているビベリジノ-もしくはピロリジノ-低級アルコキシ、例えば、ビベリジノ-低級アルコキシ、ヒドロキシビベリジノ-低級アルコキシ、低級アルコキシビベリジノ-低級アルコキシ、低級アルコキシ-低級アルコキシビベリジノ-低級アルコキシ、ピロリジノ-低級アルコキシ、ヒドロキシピロリジノ-低級アルコキシ、低級アルキルピロリジノ-低級アルコキシ、低級アルコキシ-低級アルコキシピロリジノ-低級アルコキシ、未置換であるか又はN'-低級アルキル化されている、N'-低級アルカノイル化されている、又は低級アルコキシカルボニル-もしくは低級アルコキシ-低級アルキル-N'-置換されているビベラジノ-低級アルコキシ、例えば、ビベラジノ-低級アルコキシ、N'-低級アルキルビベリジノ-低級アルコキシ、N'-低級アルカノイルビベラジノ-低級アルコキシ、N'-低級アルコキシカルボニルビベラジノ-低級アルコキシもしくはN'-低級アルコキシ-低級アルキルビベラジノ-低級アルコキシ、未置換であるか又は低級アルキル化されているモルホリノ-低級アルコキシ、例えばモルホリノ-低級アルコキシもしくは低級アルキルモルホリノ-低級アルコキシ、又は任意的にS-酸化されているチオモルホリノ-低級アルコキシ、例えばチオモルホリノ-低級アルコキシ、S-オキシチオモルホリノ-低級アルコキシ又はS、S-ジオキシチオモルホリノ-低級アルコキシである。

【0015】任意的にS-酸化されている低級アルキルチオ-低級アルコキシは、例えば、低級アルキルチオ-低級アルコキシ、低級アルカンスルフィニル-低級アルコキシ又は低級アルカンスルホニル-低級アルコキシである。

【0016】遊離又はアミド化されているカルボキシは、例えば、カルボキシ、カルバモイル、低級アルキルカルバモイル、ジ-低級アルキルカルバモイル、未置換であるか又はヒドロキシー、低級アルコキシ-もしくは低級アルコキシ-低級アルキル-置換されているビベリジノ-もしくはピロリジノ-カルボニル、例えば、ビベリジノカルボニル、ヒドロキシビベリジノカルボニル、

10

20

30

40

50

低級アルコキシビペリジノカルボニル、低級アルコキシ
 -低級アルコキシビペリジノカルボニル、ピロリジノカル
 ボニル、ヒドロキシビロリジノカルボニル、低級アル
 コキシビロリジノカルボニル、低級アルコキシ-低級アル
 コキシビロリジノカルボニル、未置換であるか又は
 N' -低級アルキル化されている、N' -低級アルカノ
 イル化されている又は低級アルコキシカルボニル-もし
 くは低級アルコキシ-低級アルキル-N' -置換されて
 いるビペラジノカルボニル、例えば、ビペラジノカルボ
 ニル、N' -低級アルキルビペラジノカルボニル、N' -
 低級アルカノイルビペラジノカルボニル、N' -低級
 アルコキシカルボニルビペラジノカルボニル又はN' -
 低級アルコキシ-低級アルキルビペラジノカルボニル、
 例えば、未置換であるか、又は低級アルキル化されてい
 るモルホリノカルボニル、例えば、モルホリノカルボニ
 ルもしくは低級アルキルモルホリノカルボニル、又は任
 意的にS-酸化されているチオモルホリノカルボニル、
 例えば、チオモルホリノカルボニル、S-オキシチオモ
 ルホリノカルボニル又はS、S-ジオキシチオモルホリ
 ノカルボニルである。

【0017】遊離又はエステル化されているカルボキシ
 は、例えば、カルボキシ又は低級アルキルカルボニルで
 ある。

【0018】遊離又はアミド化されているカルボキシ-
 低級アルコキシは、例えば、カルボキシ-低級アルコキ
 シ、カルバモイル-低級アルコキシ、低級アルキルカル
 バモイル-低級アルコキシ、ジ-低級アルキルカルバモ
 イル-低級アルコキシ、未置換であるか又はヒドロキシ
 -、低級アルコキシ-もしくは低級アルコキシ-低級アル
 キル-置換されているビペリジノ-もしくはピロリジ
 ノ-カルボニル-低級アルコキシ、例えば、ビペリジノ
 カルボニル-低級アルコキシ、ヒドロキシビペリジノカル
 ボニル-低級アルコキシ、低級アルコキシビペリジノ
 カルボニル-低級アルコキシ、低級アルコキシ-低級アル
 コキシビペリジノカルボニル-低級アルコキシ、ピロ
 リジノカルボニル-低級アルコキシ、ヒドロキシビロリ
 ジノカルボニル-低級アルコキシ、低級アルコキシビロ
 リジノカルボニル-低級アルコキシ、低級アルコキシ-
 低級アルコキシビロリジノカルボニル-低級アルコキ
 シ、未置換であるか又はN' -低級アルキル化されてい
 る、N' -低級アルカノイル化されている又は低級アル
 コキシカルボニル-もしくは低級アルコキシ-低級アル
 キル-N' -置換されているビペラジノカルボニル-低
 級アルコキシ、例えば、ビペラジノカルボニル-低級アル
 コキシ、N' -低級アルキルビペラジノカルボニル-
 低級アルコキシ、N' -低級アルカノイルビペラジノカル
 ボニル-低級アルコキシ、N' -低級アルコキシカル
 ボニルビペラジノカルボニル又はN' -低級アルコキシ
 -低級アルキルビペラジノカルボニル-低級アルコキ
 シ、例えば、未置換であるか、又は低級アルキル化され

ているモルホリノカルボニル-低級アルコキシ、例え
 ば、モルホリノカルボニル-低級アルコキシもしくは低
 級アルキルモルホリノカルボニル-低級アルコキシ、又
 は任意的にS-酸化されているチオモルホリノカルボニ
 ル-低級アルコキシ、例えば、チオモルホリノカルボニ
 ル-低級アルコキシ、S-オキシチオモルホリノカルボ
 ニル-低級アルコキシ又はS、S-ジオキシチオモルホ
 リノカルボニル-低級アルコキシである。

【0019】遊離又はアミド化されているカルボキシ-
 低級アルキルは、例えば、カルボキシ-低級アルキル、
 カルバモイル-低級アルキル、低級アルキルカルバモイ
 ル-低級アルキル、ジ-低級アルキルカルバモイル-低
 級アルキル、未置換であるか又はヒドロキシ-低級アル
 キル、低級アルコキシ-もしくは低級アルコキシ-低級
 アルキル-置換されているビペリジノ-もしくはピロリ
 ジノ-カルボニル-低級アルキル、例えば、ビペリジノ
 カルボニル-低級アルキル、ヒドロキシビペリジノカル
 ボニル-低級アルキル、低級アルコキシビペリジノカル
 ボニル-低級アルキル、低級アルコキシ-低級アルコキ
 シビペリジノカルボニル-低級アルキル、ピロリジノカル
 ボニル-低級アルキル、ヒドロキシビロリジノカルボ
 ニル-低級アルキル、低級アルコキシビロリジノカルボ
 ニル-低級アルキル、低級アルコキシ-低級アルコキシ
 ビロリジノカルボニル-低級アルキル、未置換であるか
 又はN' -低級アルキル化されている、N' -低級アル
 カノイル化されている又は低級アルコキシカルボニル-
 もしくは低級アルコキシ-低級アルキル-N' -置換さ
 れているビペラジノカルボニル-低級アルキル、例え
 ば、ビペラジノカルボニル-低級アルキル、N' -低級
 アルキルビペラジノカルボニル-低級アルキル、N' -
 低級アルカノイルビペラジノカルボニル-低級アルキ
 ル、N' -低級アルコキシカルボニルビペラジノカルボ
 ニル又はN' -低級アルコキシ-低級アルキルビペラジ
 ノカルボニル-低級アルキル、例えば、未置換である
 か、又は低級アルキル化されているモルホリノカルボニ
 ル-低級アルキル、例えば、モルホリノカルボニル-低
 級アルキルもしくは低級アルキルモルホリノカルボニル
 -低級アルキル、又は任意的にS-酸化されているチオ
 モルホリノカルボニル-低級アルキル、例えば、チオモ
 ルホリノカルボニル-低級アルキル、S-オキシチオモ
 ルホリノカルボニル-低級アルキル又はS、S-ジオキ
 シチオモルホリノカルボニル-低級アルキルである。

【0020】遊離又はエステル化されているカルボキシ
 -低級アルキルは、例えば、カルボキシ-低級アルキル
 又は-低級アルコキシカルボニル-低級アルキルであ
 る。

【0021】未置換であるか又はN-低級アルカノイル
 化されている、又はN-モノ-もしくはN、N-ジ-低
 級アルキル化されているアミノは、例えば、アミノ、低
 級アルカノイルアミノ、低級アルキルアミノ又はジ-低

級アルキルアミノである。

【0022】遊離又はエステル化されている又はアミド化されているジカルボキシ-低級アルキルは、例えば、ジカルボキシ-低級アルキル、低級アルコキシカルボニル(カルボキシ)-低級アルキル、ジ-低級アルコキシカルボニル-低級アルキル、ジカルバモイル-低級アルキル、カルバモイル(カルボキシ)-低級アルキル、ジ(低級アルキルカルバモイル)-低級アルキル又はジ(ジ-低級アルキルカルバモイル)-低級アルキルである。

【0023】遊離又はエステル化されている又はアミド化されているカルボキシ(ヒドロキシ)-低級アルキルは、例えば、カルボキシ(ヒドロキシ)-低級アルキル、低級アルコキシカルボニル(ヒドロキシ)-低級アルキル、カルバモイル(ヒドロキシ)-低級アルキル、低級アルキルカルバモイル(ヒドロキシ)-低級アルキル又はジ-低級アルキルカルバモイル(ヒドロキシ)-低級アルキルである。

【0024】遊離又はエステル化されている又はアミド化されているカルボキシシクロアルキル-低級アルキルは、例えば、カルボキシシクロアルキル-低級アルキル、低級アルコキシカルボニルシクロアルキル-低級アルキル、カルバモイルシクロアルキル-低級アルキル、低級アルキルカルバモイルシクロアルキル-低級アルキル又はジ-低級アルキルカルバモイルシクロアルキル-低級アルキルである。

【0025】未置換であるか又はN-モノ-もしくはN, N-ジ低級アルキル化されているチオカルバモイル-低級アルキルは、例えば、チオカルバモイル-低級アルキル、N-低級アルキルチオカルバモイル-低級アルキル又はN, N-ジ低級アルキルチオカルバモイル-低級アルキルである。

【0026】未置換であるか又はN-モノ-もしくはN, N-ジ低級アルキル化されているスルファモイル-低級アルキルは、例えば、スルファモイル-低級アルキル、低級アルキルスルファモイル-低級アルキル又はジ-低級アルキルスルファモイル-低級アルキルである。

【0027】任意的に水素化及び/又はオキソ-置換されているヘテロアリアル基は、例えば、任意的に部分水素化及び/又はベンゾ縮合されている5-置換アザー、ジアザー、トリアザー、オキサジアザー又はテトラアザーアリアル又は6-員環アザー又はジアザーアリアル基、例えば、未置換であるか又はオキソ-置換されているピロリジニル、例えばピロリジニル又はオキソピロリジニル、イミダゾリル、例えば、イミダゾル-4-イル、ベンズイミダゾリル、例えば、ベンズイミダゾル-2-イル、オキサジアゾリル、例えば、1, 2, 4-オキサジアゾル-5-イル、ビリジル、例えば、ビリジル-2-イル、オキソビペリジニル、ジオキソビペリジニル、オキソチアゾリル-オキソ-オキサゾリニル又はキ

ノリニル、例えば、キノリン-2-イル、又は未置換であるか又はN-低級アルカノイル化されているビペリジル、例えば、1-低級アルカノイルビペリジニルである。

【0028】炭素原子を介して結合している任意的に水素化及び/又はオキソ-置換されているヘテロアリアル基により置換されている低級アルキルは、任意的に水素化されているヘテロアリアル基として、例えば、任意的に部分水素化されている及び/又はベンゾ縮合されている5-員環アザー、ジアザー、トリアザー、オキサジアザー又はテトラアザーアリアル基又は6-員環アザー又はジアザーアリアル基を含み、そして例えば、未置換であるか又はオキソ-置換されているピロリジニル-低級アルキル、例えば、ピロリジニル-低級アルキル又はオキソピロリジニル-低級アルキル、イミダゾリル-低級アルキル、ベンズイミダゾリル-低級アルキル、オキサジアゾリル-低級アルキル、ビリジル-低級アルキル、オキソビペリジニル-低級アルキル、ジオキソビペリジニル-低級アルキル、オキソチアゾリル-低級アルキル、オキソ-オキサゾリニル-低級アルキル又はキノリニル-低級アルキルであり、更にはモルホリノカルボニル-低級アルキル又は未置換であるか又はN-低級アルカノイル化されているビペリジル-低級アルキル、例えば、1-低級アルカノイルビペリジニル-低級アルキルである。

【0029】アミノ-低級アルコキシは、例えば、アミノ-C₁-C₄-アルコキシ、例えば、2-アミノエトキシ、3-アミノプロピルオキシ、4-アミノブチルオキシ又は5-アミノペンチルオキシである。

【0030】アミノ-低級アルキルは、例えば、アミノ-C₁-C₄アルキル、例えば2-アミノエチル、3-アミノプロピル又は4-アミノブチルである。

【0031】ベンズイミダゾリル-低級アルキルは、例えば、ベンズイミダゾリル-C₁-C₄アルキル、例えばベンズイミダゾリルメチル、2-ベンズイミダゾリルエチル、3-ベンズイミダゾリルプロピル又は4-ベンズイミダゾリルブチルである。

【0032】カルバモイル(カルボキシ)-低級アルキルは、例えば、カルバモイル(カルボキシ)-C₁-C₄アルキル、特にカルバモイル(カルボキシ)-C₁-C₄アルキル、例えば2-カルバモイル-1-カルボキシエチル、1-カルバモイル-2-カルボキシエチル、3-カルバモイル-2-カルボキシプロピル又は2-カルバモイル-3-カルボキシプロピルである。

【0033】カルバモイル(ヒドロキシ)-低級アルキルは、例えば、カルバモイル-C₁-C₄(ヒドロキシ)アルキル、例えば、1-カルバモイル-2-ヒドロキシエチルである。

【0034】カルバモイルシクロアルキル-低級アルキルは、例えば、3~8、特に5~7員環であり、そして

10

20

30

40

50

例えば、カルバモイルシクロペンチル-、カルバモイルシクロヘキシル-又はカルバモイルシクロヘプチル-メチルである。

【0035】カルバモイル-低級アルコキシは、例えば、カルバモイル-C₁-C₇、アルコキシ、例えば、カルバモイルメトキシ、2-カルバモイルエトキシ、3-カルバモイルプロピルオキシ、2-(3-カルバモイル)プロピルオキシ、2-カルバモイルプロピルオキシ、3-(1-カルバモイル)プロピルオキシ、2-(2-カルバモイル)プロピルオキシ、2-(カルバモイル-2-メチル)プロピルオキシ、4-カルバモイルブチルオキシ、1-カルバモイルブチルオキシ、1-(1-カルバモイル-2-メチル)ブチルオキシ、3-(4-カルバモイル-2-メチル)ブチルオキシ、特に3-カルバモイルプロピルオキシ又は2-カルバモイル-2-メチル-エトキシである。

【0036】カルバモイル-低級アルキルは、例えば、カルバモイル-C₁-C₇、アルキル、例えば、カルバモイルメチル、2-カルバモイルエチル、3-カルバモイルプロピル、2-(3-カルバモイル)プロピル、2-カルバモイルプロピル、3-(1-カルバモイル)プロピル、2-(2-カルバモイル)プロピル、2-(カルバモイル-2-メチル)プロピル、4-カルバモイルブチル、1-カルバモイルブチル、1-(1-カルバモイル-2-メチル)ブチル、3-(4-カルバモイル-2-メチル)ブチル、特に3-カルバモイルプロピル又は2-カルバモイル-2-メチル-エチルである。

【0037】カルボキシシクロアルキル-低級アルキルは、例えば、3~8、特に5~7員環であり、そして例えば、カルボキシシクロペンチル-、カルボキシシクロヘキシル-又はカルボキシシクロヘプチル-メチルである。

【0038】カルボキシ(ヒドロキシ)-低級アルキルは、例えば、カルボキシ-C₁-C₇、(ヒドロキシ)アルキル、例えば、1-カルボキシ-2-ヒドロキシエチルである。

【0039】カルボキシ-低級アルコキシは、例えば、カルボキシ-C₁-C₇、アルコキシ、例えば、カルボキシメトキシ、2-カルボキシエトキシ、2-又は3-カルボキシプロピルオキシ、2-カルボキシ-2-メチル-プロピルオキシ、2-カルボキシ-2-エチル-ブチルオキシ又は4-カルボキシブチルオキシ、特にカルボキシメトキシである。

【0040】カルボキシ-低級アルキルは、例えば、カルボキシ-C₁-C₇、アルキル、例えばカルボキシメチル、2-カルボキシエチル、2-又は3-カルボキシプロピル、2-カルボキシ-2-メチル-プロピル、2-カルボキシ-2-エチル-ブチル又は4-カルボキシブチル、特にカルボキシメチルである。

【0041】キノリニル-低級アルキルは、例えば、キ

ノリニル-C₁-C₇、アルキル、例えばキノリニルメチル、2-キノリニルエチル又は3-キノリニルプロピル、特にキノリニルメチルである。

【0042】シアノ-低級アルコキシは、例えば、シアノ-C₁-C₇、アルコキシ、例えばシアノメトキシ、2-シアノエトキシ、2-又は3-シアノプロピルオキシ、2-シアノ-2-メチル-プロピルオキシ、2-シアノ-2-エチル-ブチルオキシ又は4-シアノブチルオキシ、特にシアノメトキシである。

【0043】シアノ-低級アルキルは、例えば、シアノ-C₁-C₇、アルキル、例えばシアノメチル、2-シアノエチル、2-又は3-シアノプロピル、2-シアノ-2-メチル-プロピル、2-シアノ-2-エチル-ブチル又は4-シアノブチル、特にシアノメチルである。

【0044】シクロアルキル-低級アルキルは、例えば、3~8、特に5~7員環であり、そして例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル又はシクロヘプチル、更にはシクロプロピル、シクロブチル又はシクロオクチルである。

【0045】ジ(ジ-低級アルキルカルバモイル)-低級アルキルは、例えば、ジ-(ジ-C₁-C₇、アルキルカルバモイル)-C₁-C₇、アルキル、例えば1, 2-ジ(ジ-C₁-C₇、アルキルカルバモイル)エチル又は1, 3-ジ(ジ-C₁-C₇、アルキルカルバモイル)プロピルであり、ここでC₁-C₇、アルキルは、例えばメチル、エチル又はプロピルである。

【0046】ジ(低級アルキルカルバモイル)-低級アルキルは、例えば、ジ(C₁-C₇、アルキルカルバモイル)-C₁-C₇、アルキル、例えば、1, 2-ジ(C₁-C₇、アルキルカルバモイル)エチル又は1, 3-ジ(C₁-C₇、アルキルカルバモイル)プロピルであり、ここでC₁-C₇、アルキルは、例えばメチル、エチル又はプロピルである。

【0047】ジカルバモイル-低級アルキルは、例えば、ジカルバモイル-C₁-C₇、アルキル、例えば、1, 2-ジカルバモイルエチル又は1, 3-ジカルバモイルプロピルである。

【0048】ジカルボキシ-低級アルキルは、例えば、ジカルボキシ-C₁-C₇、アルキル、例えば、1, 2-ジカルボキシエチル又は1, 3-ジカルボキシプロピルである。

【0049】ジ低級アルキルアミノ-低級アルコキシは、例えば、N, N-ジ-C₁-C₇、アルキルアミノ-C₁-C₇、アルコキシ、例えば、2-ジメチルアミノエトキシ、3-ジメチルアミノプロピルオキシ、4-ジメチルアミノブチルオキシ、2-ジエチルアミノエトキシ、2-(N-メチル-N-エチル-アミノ)エトキシ又は2-(N-ブチル-N-メチル-アミノ)エトキシ、特に3-ジメチルアミノプロピルオキシである。

【0050】ジ-低級アルキルアミノ-低級アルキル

は、例えば、N, N-ジ-C₁-C₁, アルキルアミノ-C₁-C₁, アルキル, 例えば、2-ジメチルアミノエチル、3-ジメチルアミノプロピルオキシ、4-ジメチルアミノブチルオキシ、2-ジエチルアミノエトキシ、2-(N-メチル-N-エチル-アミノ)エチル又は2-(N-ブチル-N-メチル-アミノ)エチル、特にジメチルアミノメチルである。

【0051】ジ-低級アルコキシカルボニル-低級アルキルは、例えば、ジ-低級アルコキシカルボニル-C₁-C₁, アルキル, 例えば、1, 2-ジメトキシカルボニルエチル、1, 3-ジメトキシカルボニルプロピル、1, 2-ジメトキシカルボニルエチル又は1, 3-ジエトキシカルボニルプロピルである。

【0052】ジ-低級アルキルアミノは、例えば、ジ-C₁-C₁, アルキルアミノ, 例えばジメチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ、ジエチルアミノ、N-メチル-N-プロピルアミノ又はN-ブチル-N-メチル-アミノである。

【0053】ジ-低級アルキルアミノ-低級アルコキシは、例えば、N, N-ジ-C₁-C₁, アルキルアミノ-C₁-C₁, アルコキシ, 例えば、2-ジメチルアミノエトキシ、3-ジメチルアミノプロピルオキシ、2-ジメチルアミノプロピルオキシ、2-(ジメチルアミノ-2-メチル)プロピルオキシ又は2-(1-ジメチルアミノ-3-メチル)ブチルオキシ、特に3-ジメチルアミノプロピルオキシである。

【0054】ジ-低級アルキルカルバモイルは、例えばジ-C₁-C₁, アルキルカルバモイル, 例えばジメチルカルバモイル、N-メチル-N-エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、N-メチル-N-プロピルカルバモイル又はN-ブチル-N-メチル-カルバモイルである。

【0055】ジ-低級アルキルカルバモイル(ヒドロキシ)-低級アルキルは、例えば、ジ-C₁-C₁, アルキルカルバモイル-C₁-C₁, (ヒドロキシ)アルキル, 例えば1-ジメチルカルバモイル-又は1-ジエチルカルバモイル-2-ヒドロキシ-エチルである。

【0056】ジ-低級アルキルカルバモイルシクロアルキル-低級アルキルは、例えば、3~8、特に5~7員環であり、そして例えばジ-C₁-C₁, アルキルカルバモイル-C₁-C₁, シクロアルキル-C₁-C₁, アルキル, 例えばジメチルカルバモイルシクロペンチル、ジメチルカルバモイルシクロヘキシル-又はジメチルカルバモイルシクロヘプチル-メチルである。

【0057】ジ-低級アルキルカルバモイル-低級アルコキシは、例えば、N, N-ジ-C₁-C₁, アルキルカルバモイル-C₁-C₁, アルコキシ, 例えば、2-ジメチルカルバモイルエトキシ、3-ジメチルカルバモイルプロピルオキシ、2-ジメチルカルバモイルプロピルオキシ、2-(ジメチルカルバモイル-2-メチル)プロ

ピルオキシ又は2-(1-ジメチルカルバモイル-3-メチル)ブチルオキシ、特に2-ジメチルカルバモイルエトキシである。

【0058】ジ-低級アルキルカルバモイル-低級アルキルは、例えば、N, N-ジ-C₁-C₁, アルキルカルバモイル-C₁-C₁, アルキル, 例えば2-ジメチルカルバモイルエチル、3-ジメチルカルバモイルプロピル、2-ジメチルカルバモイルプロピル、2-(ジメチルカルバモイル-2-メチル)プロピル又は2-(1-ジメチルカルバモイル-3-メチル)ブチル、特に2-ジメチルカルバモイルエチルである。

【0059】ジ-低級アルキルスルファモイル-低級アルキルは、例えば、N, N-ジ-C₁-C₁, アルキルスルファモイル-C₁-C₁, アルキル, N, N-ジメチルスルファモイル-C₁-C₁, アルキル, 例えばN, N-ジメチルスルファモイルメチル、(N, N-ジメチルカルバモイル)エチル、3-(N, N-ジメチルカルバモイル)プロピル又は4-(N, N-ジメチルカルバモイル)ブチル、特にN, N-ジメチルカルバモイルメチルである。

【0060】ジオキソビペリジニル-低級アルキルは、例えば、ジオキソビペリジノ-C₁-C₁, アルキル, 例えば2, 6-ジオキソビペリジン-1-イルメチル、例えば2-(2, 6-ジオキソビペリジン-1-イル)エチル又は2, 6-ジオキソビペリジン-4-イルメチルである。

【0061】S, S-ジオキソチオモルホリノカルボニル-低級アルコキシは、例えば、S, S-ジオキソチオモルホリノカルボニル-C₁-C₁, アルコキシ, 例えば、S, S-ジオキソチオモルホリノカルボニルメトキシ、2-(S, S-ジオキソ)チオモルホリノカルボニルエトキシ、3-(S, S-ジオキソ)チオモルホリノカルボニルプロピルオキシ又は1-もしくは2-[4-(S, S-ジオキソ)チオモルホリノカルボニル]ブチルオキシである。

【0062】S, S-ジオキソチオモルホリノカルボニル-低級アルキルは、例えば、S, S-ジオキソチオモルホリノカルボニル-C₁-C₁, アルキル, 例えば、S, S-ジオキソチオモルホリノカルボニルメチル、2-(S, S-ジオキソ)チオモルホリノカルボニルエチル、3-(S, S-ジオキソ)チオモルホリノカルボニルプロピル又は1-もしくは2-[4-(S, S-ジオキソ)チオモルホリノカルボニル]ブチルである。

【0063】S, S-ジオキソチオモルホリノ-低級アルコキシは、例えば、S, S-ジオキソチオモルホリノ-C₁-C₁, アルコキシ, 例えば、S, S-ジオキソチオモルホリノメトキシ、2-(S, S-ジオキソ)チオモルホリノエトキシ、3-(S, S-ジオキソ)チオモルホリノプロピルオキシ又は1-もしくは2-[4-(S, S-ジオキソ)チオモルホリノ]ブチルオキシで

10

20

30

40

50

ある。

【0064】S、S-ジオキソチオモルホリノ-低級アルキルは、例えば、S、S-ジオキソチオモルホリノ-C₁-C、アルキル、例えば、S、S-ジオキソチオモルホリノメチル、2-(S、S-ジオキソ)チオモルホリノエチル、3-(S、S-ジオキソ)チオモルホリノプロピル又は1-もしくは2-[4-(S、S-ジオキソ)チオモルホリノ]ブチルである。

【0065】ヒドロキシ-低級アルコキシは、例えば、ヒドロキシ-C₁-C、アルコキシ、特にヒドロキシ-C₁-C、アルコキシ、例えば、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル又は4-ヒドロキシブチルオキシである。

【0066】ヒドロキシ-低級アルコキシ-低級アルキルは、例えば、ヒドロキシ-C₁-C、アルコキシ-C₁-C、アルキル、例えば、2-ヒドロキシエトキシメチル、2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル、3-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)プロピル又は4-(2-ヒドロキシブチルオキシ)ブチル、特に2-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)エチル又は2-(4-ヒドロキシブチルオキシ)エチルである。

【0067】ヒドロキシ-低級アルキルは、例えば、ヒドロキシ-C₁-C、アルキル、特にヒドロキシ-C₁-C、アルキル、例えば、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル又は4-ヒドロキシブチルである。

【0068】ヒドロキシ-低級アルキレンは、その遊離基に結合している炭素原子と一緒に、例えば3-ヒドロキシビロリジノ又は3-もしくは4-ヒドロキシベリジノである。

【0069】ヒドロキシベリジノカルボニルは、例えば、3-又は4-ヒドロキシベリジノカルボニルである。

【0070】ヒドロキシベリジノカルボニル-低級アルコキシは、例えば、ヒドロキシベリジノカルボニル-C₁-C、アルコキシ、例えば、3-又は4-ヒドロキシベリジノカルボニルメトキシである。

【0071】ヒドロキシベリジノカルボニル-低級アルキルは、例えば、ヒドロキシベリジノカルボニル-C₁-C、アルキル、例えば、3-又は4-ヒドロキシベリジノカルボニルメチルである。

【0072】ヒドロキシベリジノ-低級アルコキシは、例えば、3-又は4-ヒドロキシベリジノ-C₁-C、アルコキシ、例えば、3-又は4-ヒドロキシベリジノ-4-イルメトキシ、2-(3-又は4-ヒドロキシベリジノ)エトキシ、3-(3-又は4-ヒドロキシベリジノ)プロピルオキシ又は4-(3-又は4-ヒドロキシベリジノ)ブチルオキシである。

【0073】ヒドロキシベリジノ-低級アルキルは、例えば、3-又は4-ヒドロキシベリジノ-C₁-C、アルキル、例えば、3-又は4-ヒドロキシベリジ

ノ-4-イルメチル、2-(3-又は4-ヒドロキシベリジノ)エチル、3-(3-又は4-ヒドロキシベリジノ)プロピル又は4-(3-又は4-ヒドロキシベリジノ)ブチルである。

【0074】ヒドロキシビロリジノカルボニル-低級アルコキシは、例えば、ヒドロキシビロリジノカルボニル-C₁-C、アルコキシ、例えば3-ヒドロキシビロリジノカルボニルメトキシである。

【0075】ヒドロキシビロリジノカルボニル-低級アルキルは、例えば、ヒドロキシビロリジノカルボニル-C₁-C、アルキル、例えば3-ヒドロキシビロリジノカルボニルメチルである。

【0076】ヒドロキシビロリジノ-低級アルコキシは、例えば、3-ヒドロキシビロリジノ-C₁-C、アルコキシ、例えば、3-ヒドロキシベリジノビロリジノメトキシである。

【0077】ヒドロキシビロリジノ-低級アルキルは、例えば、3-ヒドロキシビロリジノ-C₁-C、アルキル、例えば、3-ヒドロキシビロリジノメチルである。

【0078】イミダゾリル-低級アルキルは、例えば、イミダゾリル-C₁-C、アルキル、例えばイミダゾリルメチル、2-イミダゾリエチル、3-イミダゾリルプロピル又は4-イミダゾリルブチルである。

【0079】モルホリノカルボニル-低級アルコキシは、例えば、モルホリノカルボニル-C₁-C、アルコキシ、例えば、モルホリノカルボニルメトキシ、2-モルホリノカルボニルエトキシ、3-モルホリノカルボニルプロピルオキシ又は4-モルホリノカルボニルブチルオキシである。

【0080】モルホリノカルボニル-低級アルキルは、例えば、モルホリノカルボニル-C₁-C、アルキル、例えば、モルホリノカルボニルメチル、2-モルホリノカルボニルエチル、3-モルホリノカルボニルプロピル又は4-モルホリノカルボニルブチル、特に2-モルホリノカルボニルエチルである。

【0081】モルホリノ-低級アルコキシは、例えば、モルホリノ-C₁-C、アルコキシ、例えば、モルホリメトキシ、2-モルホリエトキシ、3-モルホリプロピルオキシ又は4-モルホリブチルオキシ、特に2-モルホリエトキシ又は3-モルホリプロピルオキシである。

【0082】モルホリノ-低級アルキルは、例えば、モルホリノ-C₁-C、アルキル、例えば、モルホリノメチル、2-モルホリノカルボニルエチル、3-モルホリノプロピル又は4-モルホリノブチル、特にモルホリノメチル、2-モルホリエチル又は3-モルホリノプロピルである。

【0083】モルホリノ-低級アルキルカルバモイル-低級アルコキシは、例えば、N-(モルホリノ-C₁-C、アルキルカルバモイル)-C₁-C、アルコキシ、

例えば、特に、2-モルホリノエチルカルバモイルメトキシである。

【0084】低級アルカノイルアミノ-低級アルキルは、例えば、 $N-C_1-C_4$ -アルカノイルアミノ- C_1-C_4 アルキル、例えば2-アセトキシアミノエチルである。

【0085】低級アルカノイルアミノは、例えば、 $N-C_1-C_4$ アルカノイルアミノ、例えば、ホルミルアミノ、アセチルアミノ又はビバロイルアミノである。

【0086】低級アルカノイルアミノ-低級アルコキシは好ましくは低級アルカノイルアミノを α 位よりも高い位置において有し、そして例えば、 $N-C_1-C_4$ アルカノイルアミノ- C_1-C_4 アルコキシ、例えば、2-ホルミルアミノエトキシ、2-アセチルアミノエトキシ又は2-ビバロイルアミノエトキシ、特に2-アセチルアミノエトキシである。

【0087】低級アルカノイルオキシ-低級アルコキシは好ましくは低級アルカノイル基を α 位よりも高い位置において有し、そして例えば C_1-C_4 アルカノイルオキシ- C_1-C_4 アルコキシ、例えば4-アセチルオキシブチルオキシである。

【0088】低級アルカノイルビベラジノカルボニルは、例えば、 $N-C_1-C_4$ アルカノイルビベラジノカルボニル、例えば4-アセチルビベラジノカルボニルである。

【0089】低級アルカノイルビベラジノカルボニル-低級アルコキシは、例えば、 $N'-C_2-C_4$ アルカノイルビベラジノカルボニル- C_1-C_4 アルコキシ、例えば、4-アセチルビベラジノカルボニルメトキシである。

【0090】低級アルカノイルビベラジノカルボニル-低級アルキルは、例えば、 $N'-C_2-C_4$ アルカノイルビベラジノカルボニル- C_1-C_4 アルキル、例えば、特に N' -アセチルビベラジノメチルである。

【0091】低級アルカノイルビベラジノ-低級アルコキシは、例えば、 $N'-C_2-C_4$ アルカノイルビベラジノ- C_1-C_4 アルコキシ、例えば、4-アセチルビベラジノメトキシである。

【0092】低級アルカノイルビベラジノ-低級アルキルは、例えば、 $N'-C_2-C_4$ アルカノイルビベラジノ- C_1-C_4 アルキル、例えば、4-アセチルビベラジノメチルである。

【0093】低級アルカノイルビベリジニルは、例えば、 $N'-C_2-C_4$ アルカノイルビベリジン-4-イル、例えば、1-アセチルビベリジン-4-イルメチルである。

【0094】低級アルカノイルビベリジニル-低級アルキルは、例えば、 $N'-C_2-C_4$ アルカノイルビベリジン-4-イル- C_1-C_4 アルキル、例えば、特に、2-(1-アセチルビベリジン-4-イル)エチルであ

る。

【0095】低級アルカンスルフィニル-低級アルコキシは、例えば、 C_1-C_4 アルカンスルフィニル- C_1-C_4 アルコキシ、例えば、メタンスルフィニルメトキシ又は3-メタンスルフィニル-2-ヒドロキシ-プロピルオキシである。

【0096】低級アルカンスルホニル-低級アルコキシは、例えば、 C_1-C_4 アルカンスルホニル- C_1-C_4 アルコキシ、例えば、メタンスルホニルメトキシ又は3-メタンスルホニル-2-ヒドロキシ-プロピルオキシである。

【0097】低級アルカンスルホニル-低級アルキルは、例えば、 C_1-C_4 アルカンスルホニル- C_1-C_4 アルキル、例えば、エタンスルホニルメチル、2-エタンスルホニルエチル、3-エタンスルホニルプロピル又は3-(1,1-ジメチルエタンスルホニル)プロピルである。

【0098】低級アルコキシは、例えば、 C_1-C_4 アルコキシ、好ましくは C_1-C_4 アルコキシ、例えば、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ブチルオキシ、イソブチルオキシ、sec-ブチルオキシ、tert-ブチルオキシ、ペンチルオキシ又はヘキシルオキシ又はヘブチルオキシ基である。

【0099】低級アルコキシカルボニルは、例えば、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル、例えば、メトキシカルボニル又はメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロピルオキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、ブチルオキシカルボニル、イソブチルオキシカルボニル、sec-ブチルオキシカルボニル、tert-ブチルオキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル又はヘブチルオキシカルボニル基である。

【0100】低級アルコキシカルボニル(カルボキシ)-低級アルキルは、例えば、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル(カルボキシ)- C_1-C_4 アルキル、特に C_1-C_4 アルコキシカルボニル(カルボキシ)- C_2-C_4 アルキル、例えば、2-メトキシカルボニル-1-カルボキシエチル、1-メトキシカルボニル-2-カルボキシエチル、3-メトキシカルボニル-2-カルボキシ-プロピル又は2-メトキシカルボニル-3-カルボキシ-プロピルである。

【0101】低級アルコキシカルボニル(ヒドロキシ)-低級アルキルは、例えば、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル- C_1-C_4 (ヒドロキシ)アルキル、例えば、1-メトキシカルボニル-又は1-エトキシカルボニル-2-ヒドロキシ-エチルである。

【0102】低級アルコキシカルボニルシクロアルキル-低級アルキルは、例えば、3~8、特に5~7員環を有し、そして例えば、 C_1-C_4 アルコキシカルボニルシクロペンチル-、 C_1-C_4 アルコキシカルボニルシ

クロヘキシル-又は C_1-C_4 、アルコキシカルボニルシクロヘプチル-メチルである。

【0103】低級アルコキシカルボニル-低級アルキルは、例えば、 C_1-C_4 、アルコキシカルボニル- C_1-C_4 、アルキル、例えば、メトキシカルボニル-又はエトキシカルボニル-メトキシ、2-メトキシカルボニル-又は2-エトキシカルボニル-エトキシ、3-メトキシカルボニル-又は3-エトキシカルボニル-プロピルオキシ又は4-エトキシカルボニルブチルオキシである。

【0104】低級アルコキシカルボニルビベラジノカルボニルは、例えば、 $N'-C_1-C_4$ 、アルコキシカルボニルビベラジノカルボニル、例えば、4-メトキシカルボニルビベラジノカルボニルである。

【0105】低級アルコキシカルボニルビベラジノ-低級アルコキシは、例えば、 $N'-C_1-C_4$ 、アルコキシカルボニルビベラジノカルボニル- C_1-C_4 、アルコキシ、例えば、2-(4-メトキシカルボニルビベラジノカルボニル)エトキシである。

【0106】低級アルコキシカルボニルビベラジノ-低級アルキルは、例えば、 $N'-C_1-C_4$ 、アルコキシカルボニルビベラジノカルボニル- C_1-C_4 、アルキル、例えば、2-(4-メトキシカルボニルビベラジノカルボニル)エチルである。

【0107】低級アルコキシカルボニルビベリジニル-低級アルキルは、例えば、 $N'-C_1-C_4$ 、アルコキシカルボニルビベリジニルカルボニル- C_1-C_4 、アルキル、例えば、2-(1-メトキシカルボニルビベリジン-4-イル)エチルである。

【0108】低級アルコキシ-低級アルケニルオキシは、例えば、 C_1-C_4 、アルコキシ- C_1-C_4 、-アルケニルオキシ、例えば、4-メトキシブト-2-エニルオキシである。

【0109】低級アルコキシ-低級アルコキシは、例えば、 C_1-C_4 、アルコキシ- C_1-C_4 、アルコキシ、例えば、2-メトキシ-、2-エトキシ-又は2-プロピルオキシ-エトキシ、3-メトキシ-又は3-エトキシ-プロピルオキシ又は4-メトキシブチルオキシ、特に2-メトキシエトキシ、3-メトキシプロピルオキシ、4-メトキシブチルオキシ、5-メトキシペンチルオキシである。

【0110】低級アルコキシ-低級アルコキシ-低級アルコキシは、例えば、 C_1-C_4 、アルコキシ- C_1-C_4 、アルコキシ- C_1-C_4 、アルコキシ、例えば、2-メトキシ-、2-エトキシ-又は2-プロピルオキシ-エトキシ、3-メトキシ-又は3-エトキシ-プロピルオキシ又は4-メトキシブチルオキシ、特に2-メトキシエトキシ、3-メトキシプロピルオキシ、4-メトキシブチルオキシ、5-メトキシペンチルオキシである。

【0111】低級アルコキシ-低級アルコキシ-低級アルコキシは、例えば、 C_1-C_4 、アルコキシ- C_1-C_4

、アルコキシ- C_1-C_4 、アルコキシ、例えば、2-メトキシ-、2-エトキシ-又は3-プロピルオキシ-エトキシメトキシ、2-(2-メトキシ-、2-エトキシ-又は2-プロピルオキシ-エトキシ)エトキシ、3-(3-メトキシ-又は3-エトキシ-プロピルオキシ)プロピルオキシ又は4-(2-メトキシブチルオキシ)ブチルオキシ、特に2-(メトキシメトキシ)エトキシ又は2-(2-メトキシエトキシ)エトキシである。

【0112】低級アルコキシ-低級アルコキシ-低級アルキルは、例えば、 C_1-C_4 、アルコキシ- C_1-C_4 、アルコキシ- C_1-C_4 、アルキル、例えば、2-メトキシ-、2-エトキシ-又は2-プロピルオキシ-エトキシメチル、2-(2-メトキシ-、2-エトキシ-又は2-プロピルオキシ-エトキシ)エチル、3-(3-メトキシ-又は3-エトキシ-プロピルオキシ)プロピル又は4-(2-メトキシブチルオキシ)ブチル、特に2-(3-メトキシプロピルオキシ)エチル又は2-(4-メトキシブチルオキシ)エチルである。

【0113】低級アルコキシ-低級アルコキシ-低級アルキレンは、その遊離基に結合している炭素原子と一緒に、例えば、 C_1-C_4 、アルコキシ- C_1-C_4 、アルコキシ- C_1-C_4 、アルキレン、例えば、3-(3-メトキシプロピルオキシ)ピロリジノ、3-(3-メトキシプロピルオキシ)ビベリジノ又は4-(3-メトキシプロピルオキシ)ビベリジノである。

【0114】低級アルコキシ-低級アルコキシビベリジノカルボニルは、例えば、 C_1-C_4 、アルコキシ- C_1-C_4 、アルコキシ-ビベリジノカルボニル、例えば、3-(3-メトキシプロピルオキシ)-又は4-(3-メトキシプロピルオキシ)-ビベリジノカルボニルである。

【0115】低級アルコキシ-低級アルコキシビベリジノカルボニル-低級アルコキシは、例えば、 C_1-C_4 、アルコキシ- C_1-C_4 、アルコキシ-ビベリジノカルボニル- C_1-C_4 、アルコキシ、例えば、3-(3-メトキシプロピルオキシ)-又は4-(3-メトキシプロピルオキシ)-ビベリジノカルボニルメトキシである。

【0116】低級アルコキシ-低級アルコキシビベリジノカルボニル-低級アルキルは、例えば、 C_1-C_4 、アルコキシ- C_1-C_4 、アルコキシ-ビベリジノカルボニル- C_1-C_4 、アルキル、例えば、3-(3-メトキシプロピルオキシ)-又は4-(3-メトキシプロピルオキシ)-ビベリジノカルボニルメチルである。

【0117】低級アルコキシ-低級アルコキシビベリジノ-低級アルコキシは、例えば、3-又は4- C_1-C_4 、アルコキシ- C_1-C_4 、アルコキシ-ビベリジノ- C_1-C_4 、アルコキシ、例えば、3-(3-メトキシプロピルオキシ)-又は4-(3-メトキシプロピルオキシ)-ビベリジノメトキシ、2-[3-(3-メトキシプロピルオキシ)-又は2-[4-(3-メトキシプロ

ビルオキシ) - ビペリジノ] - エトキシ、3 - (3 - 又は4 - ヒドロキシビペリジノ) プロビルオキシ又は4 - (3 - 又は4 - ヒドロキシビペリジノ) ブチルオキシである。

【0118】低級アルコキシ-低級アルコキシビペリジノ-低級アルキルは、例えば、3 - 又は4 - C_1 - C 、アルコキシ- C_1 - C 、アルコキシ-ビペリジノ- C_1 - C 、アルキル、例えば、3 - (3 - メトキシプロビルオキシ) - 又は4 - (3 - メトキシプロビルオキシ) - ビペリジノ-4 - イルメチル、2 - (3 - 又は4 - ヒドロキシビペリジノ) エチル、3 - (3 - 又は4 - ヒドロキシビペリジノ) プロビル又は4 - (3 - 又は4 - ヒドロキシビペリジノ) ブチルである。

【0119】低級アルコキシ-低級アルコキシビロリジノカルボニル-低級アルコキシは、例えば、 C_1 - C 、アルコキシ- C_1 - C 、アルコキシ-ビロリジノカルボニル-又はヒドロキシビロリジノカルボニル- C_1 - C 、アルコキシ、例えば、3 - (3 - メトキシプロビルオキシ) ビロリジノカルボニルメトキシである。

【0120】低級アルコキシ-低級アルコキシビロリジノカルボニル-低級アルキルは、例えば、 C_1 - C 、アルコキシ- C_1 - C 、アルコキシ-ビロリジノカルボニル-又はヒドロキシビロリジノカルボニル- C_1 - C 、アルキル、例えば、3 - (3 - メトキシプロビルオキシ) ビロリジノカルボニルメチルである。

【0121】低級アルコキシ-低級アルコキシビロリジノ-低級アルコキシは、例えば、3 - 又は4 - C_1 - C 、アルコキシ- C_1 - C 、アルコキシ-ビロリジノ- C_1 - C 、アルコキシ、例えば、3 - (3 - メトキシプロビルオキシ) ビロリジノ-1 - イルメトキシである。

【0122】低級アルコキシ-低級アルコキシビロリジノ-低級アルキルは、例えば、3 - 又は4 - C_1 - C 、アルコキシ- C_1 - C 、アルコキシ-ビロリジノ- C_1 - C 、アルキル、例えば、3 - (3 - メトキシプロビルオキシ) ビロリジノ-1 - イルメチルである。

【0123】低級アルコキシ-低級アルキルは、例えば、 C_1 - C 、アルコキシ- C_1 - C 、アルキル、例えば、エトキシメチル、プロビルオキシメチル、ブチルオキシメチル、2 - メトキシ-、2 - エトキシ-又は2 - プロビルオキシ-エチル、3 - メトキシ-又は3 - エトキシ-プロビル又は4 - メトキシブチル、特に、3 - メトキシプロビル又は4 - メトキシブチル、特にプロビルオキシメトキシである。

【0124】低級アルコキシ-低級アルキレンは、その基に結合している炭素原子と一緒に、例えば、 C 、 C_1 - C 、アルコキシ- C_1 - C 、アルキレン、例えば、3 - メトキシビロリジノ、3 - メトキシビペリジノ又は4 - メトキシビペリジノである。

【0125】低級アルコキシ-低級アルキルビペラジノカルボニルは、例えば、 N' - C_1 - C 、アルコキシ-

C_1 - C 、アルキルビペラジノカルボニル、例えば、 N' - (3 - メトキシプロビル) ビペラジノカルボニル、 N' - (4 - メトキシブチル) ビペラジノカルボニル又は N' - (3 - エトキシプロビル) ビペラジノカルボニルである。

【0126】低級アルコキシ-低級アルキルビペラジノカルボニル-低級アルキルは、例えば、 N' - C_1 - C 、アルコキシ- C_1 - C 、アルキルビペラジノカルボニル- C_1 - C 、アルコキシ、例えば、 N' - (3 - メトキシプロビル) ビペラジノカルボニルメトキシ、2 - [N' - (3 - メトキシプロビル) ビペラジノカルボニル] エトキシ、3 - [N' - (3 - メトキシプロビル) ビペラジノカルボニル] プロビルオキシ又は4 - [N' - (3 - メトキシプロビル) ビペラジノカルボニル] ブチルオキシである。

【0127】低級アルコキシ-低級アルキルビペラジノカルボニル-低級アルキルは、例えば、 N' - C_1 - C 、アルコキシ- C_1 - C 、アルキルビペラジノカルボニル- C_1 - C 、アルキル、例えば、 N' - (3 - メトキシプロビル) ビペラジノカルボニルメチル、2 - [N' - (3 - メトキシプロビル) ビペラジノカルボニル] エチル、3 - [N' - (3 - メトキシプロビル) ビペラジノカルボニル] プロビル又は4 - [N' - (3 - メトキシプロビル) ビペラジノカルボニル] ブチルである。

【0128】低級アルキルビペラジノ-低級アルコキシは、例えば、 N' - C_1 - C 、アルキルビペラジノ- C_1 - C 、アルコキシ、例えば、 N' - (3 - メトキシプロビル) ビペラジノメトキシ、2 - [N' - (3 - メトキシプロビル) ビペラジノ] エトキシ、3 - [N' - (3 - メトキシプロビル) ビペラジノ] プロビルオキシ又は4 - [N' - (3 - メトキシプロビル) ビペラジノ] ブチルオキシである。

【0129】低級アルコキシ-低級アルキルビペラジノ-低級アルキルは、例えば、 N' - C_1 - C 、アルコキシ- C_1 - C 、アルキルビペラジノ- C_1 - C 、アルキル、例えば、 N' - (3 - メトキシプロビル) ビペラジノメチル、2 - [N' - (3 - メトキシプロビル) ビペラジノ] エチル、3 - [N' - (3 - メトキシプロビル) ビペラジノ] プロビル又は4 - [N' - (3 - メトキシプロビル) ビペラジノ] ブチルである。

【0130】低級アルコキシビペリジノカルボニルは、例えば、 C_1 - C 、アルコキシビペリジノカルボニル、例えば、3 - 又は4 - メトキシビペリジノカルボニル、3 - 又は4 - エトキシビペリジノカルボニル、3 - 又は4 - プロビルオキシビペリジノカルボニル又は3 - 又は4 - ブチルオキシビペリジノカルボニルである。

【0131】低級アルコキシビペリジノカルボニル-低級アルキルは、例えば、 C_1 - C 、アルコキシビペリジノカルボニル- C_1 - C 、アルコキシ、例えば、3 - 又は4 - メトキシビペリジノカルボニルメトキシ、2 -

10

20

30

40

50

(3-又は4-メトキシビロリジノカルボニル) エトキシ、3-(3-又は4-メトキシビロリジノカルボニル) プロピルオキシ又は4-(3-又は4-メトキシビロリジノカルボニル) ブチルオキシである。

【0132】低級アルコキシビロリジノカルボニル-低級アルキルは、例えば、 C_1-C_4 アルコキシビロリジノカルボニル- C_1-C_4 アルキル、例えば、3-又は4-メトキシビロリジノカルボニルメチル、2-(3-又は4-メトキシビロリジノカルボニル) エチル、3-(3-又は4-メトキシビロリジノカルボニル) プロピル又は4-(3-又は4-メトキシビロリジノカルボニル) ブチルである。

【0133】低級アルコキシビロリジノ-低級アルコキシは、例えば、 C_1-C_4 アルコキシビロリジノ- C_1-C_4 アルコキシ、例えば、2-(3-又は4-メトキシビロリジノ) ビロリジノエトキシ、3-(3-又は4-メトキシビロリジノ) ビロリジノプロピルオキシ又は4-(3-又は4-メトキシビロリジノ) ビロリジノブチルオキシである。

【0134】低級アルコキシビロリジノ-低級アルキルは、例えば、 C_1-C_4 アルコキシビロリジノ- C_1-C_4 アルキル、例えば、3-又は4-メトキシビロリジノメチル、2-(3-又は4-メトキシビロリジノ) ビロリジノエチル、3-(3-又は4-メトキシビロリジノ) ビロリジノプロピル又は4-(3-又は4-メトキシビロリジノ) ビロリジノブチルである。

【0135】低級アルコキシビロリジノカルボニル-低級アルコキシは、例えば、 C_1-C_4 アルコキシ-ビロリジノカルボニル-低級アルコキシ、例えば、3-メトキシビロリジノカルボニルメトキシ、2-(3-メトキシビロリジノカルボニル) エトキシ、3-(3-メトキシビロリジノカルボニル) プロピルオキシ又は4-(3-メトキシビロリジノカルボニル) ブチルオキシである。

【0136】低級アルコキシビロリジノカルボニル-低級アルキルは、例えば、 C_1-C_4 アルコキシ-ビロリジノカルボニル- C_1-C_4 アルキル、例えば、3-メトキシビロリジノカルボニルメチル、2-(3-メトキシビロリジノカルボニル) エチル、3-(3-メトキシビロリジノカルボニル) プロピル又は4-(3-メトキシビロリジノカルボニル) ブチルである。

【0137】低級アルコキシビロリジノ-低級アルコキシは、例えば、 C_1-C_4 アルコキシ-ビロリジノ-低級アルコキシ、例えば、3-メトキシビロリジノメトキシ、2-(3-メトキシビロリジノ) エトキシ、3-(3-メトキシビロリジノ) プロピルオキシ又は4-(3-メトキシビロリジノ) ブチルオキシである。

【0138】低級アルコキシビロリジノ-低級アルキルは、例えば、 C_1-C_4 アルコキシ-ビロリジノ- C_1-C_4 アルキル、例えば、3-メトキシビロリジノメチ

ル、2-(3-メトキシビロリジノ) エチル、3-(3-メトキシビロリジノ) プロピル又は4-(3-メトキシビロリジノ) ブチルである。

【0139】低級アルカノイルアミノ-低級アルコキシは、例えば、 $N-C_1-C_4$ アルカノイルアミノ- C_1-C_4 アルコキシ、例えば、2-アセチルオキシアミノエトキシである。

【0140】低級アルキルは、直鎖又は枝分れしてよく、そして例えば、対応の C_1-C_4 アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル又はペンチル、ヘキシル又はヘブチル基である。

【0141】低級アルキルアミノは、例えば、 C_1-C_4 アルキルアミノ、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、sec-ブチルアミノ又はtert-ブチルアミノである。

【0142】低級アルキルアミノ-低級アルコキシは、例えば、 C_1-C_4 アルキルアミノ- C_1-C_4 アルコキシ、例えば、プロピルアミノメトキシ、2-メチルアミノ-、2-エチルアミノ-、2-プロピルアミノ-又は2-ブチルアミノ-エトキシ、3-エチルアミノ-又は3-プロピルアミノ-プロピルオキシ、又は4-メチルアミノブトキシである。

【0143】低級アルキルアミノ-低級アルキルは、例えば、 C_1-C_4 アルキルアミノ- C_1-C_4 アルキル、例えば、プロピルアミノメチル、2-メチルアミノ-、2-エチルアミノ-、2-プロピルアミノ-又は2-ブチルアミノ-エチル、3-エチルアミノ-又は3-プロピルアミノ-プロピル、又は4-メチルアミノブチルである。

【0144】低級アルキルカルバモイルは、例えば、 C_1-C_4 アルキルカルバモイル、例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、イソブチルカルバモイル、sec-ブチルカルバモイル又はtert-ブチルカルバモイル、特にメチルカルバモイルである。

【0145】低級アルキルカルバモイル(ヒドロキシ)-低級アルキルは、例えば、 C_1-C_4 アルキルカルバモイル- C_1-C_4 (ヒドロキシ)アルキル、例えば、1-メチルカルバモイル-又は1-エチルカルバモイル-2-ヒドロキシ-エチルである。

【0146】低級アルキルカルバモイルシクロアルキル-低級アルキルは、例えば、3~8、特に5~7員環であり、そして例えば、 C_1-C_4 アルキルカルバモイル- C_1-C_4 シクロアルキル- C_1-C_4 アルキル、例えば、メチルカルバモイルシクロペンチル-、メチルカルバモイルシクロヘキシル-又はメチルカルバモイルシクロヘブチル-メチルである。

【0147】低級アルキルカルバモイル-低級アルコキシ

10

20

30

40

50

シは、例えば、 $N-C_1-C_2$ 、アルキルカルバモイル- C_1-C_2 、アルコキシ、例えば、2-プロピルカルバモイルエトキシ、3-エチルカルバモイルプロピルオキシ、2-エチルカルバモイルプロピルオキシ、2-(メチルカルバモイル-2-メチル)プロピルオキシ、2-(1-メチルカルバモイル-3-メチル)ブチルオキシ又は特にブチルカルバモイルメトキシである。

【0148】低級アルキルカルバモイル-低級アルキルは、例えば、 $N-C_1-C_2$ 、アルキルカルバモイル- C_1-C_2 、アルキル、例えば、2-メチルカルバモイルエチル、3-メチルカルバモイルプロピルオキシ-2-メチルカルバモイルプロピル、2-(メチルカルバモイル-2-メチル)プロピル又は2-(1-メチルカルバモイル-3-メチル)ブチル、特に2-メチルカルバモイルメチルである。

【0149】低級アルキルカルバモイル-低級アルキルは、例えば、 $N-C_1-C_2$ 、アルキルカルバモイル- C_1-C_2 、アルキル、例えば、メチル-又はジメチル-カルバモイル- C_1-C_2 、アルキル、例えばメチルカルバモイルメチル、2-メチルカルバモイルエチル、3-メチルカルバモイルプロピル又は特に2-メチルカルバモイル-2-メチル-プロピルである。

【0150】低級アルキレンは、その基に結合している炭素原子と一緒にあって、例えば、ビロリジノ又はビペリジノである。

【0151】低級アルキルモルホリノカルボニルは、例えば、4-(C_1-C_2 、アルキル)モルホリノカルボニル、例えば、4-メチルモルホリノカルボニル、4-エチルモルホリノカルボニル、4-プロピルモルホリノカルボニル又は4-ブチルモルホリノカルボニルである。

【0152】低級アルキルモルホリノカルボニル-低級アルコキシは、例えば、 C_1-C_2 、アルキルモルホリカルボニル- C_1-C_2 、アルコキシ、例えば、メチルモルホリノカルボニルメトキシ、2-メチルモルホリノカルボニルエトキシ、3-メチルモルホリノカルボニルプロピルオキシ又は4-メチルモルホリノカルボニルブチルオキシである。

【0153】低級アルキルモルホリノカルボニル-低級アルキルは、例えば、 C_1-C_2 、アルキルモルホリノカルボニル- C_1-C_2 、アルキル、例えば、メチルモルホリノカルボニルメチル、2-メチルモルホリノカルボニルエチル、3-メチルモルホリノカルボニルプロピル又は4-メチルモルホリノカルボニルブチル、特に2-メチルモルホリカルボニルエチルである。

【0154】低級アルキルモルホリノ-低級アルコキシは、例えば、 C_1-C_2 、アルキルモルホリノ- C_1-C_2 、アルコキシ、例えばメチルモルホリメトキシ、2-メチルモルホリエトキシ、3-メチルモルホリプロピルオキシ又は4-メチルモルホリブチルオキシ、特に2-メチルモルホリエトキシ又は3-メチルモルホリ

ノプロピルオキシである。

【0155】低級アルキルモルホリノ-低級アルキルは、例えば、 C_1-C_2 、アルキルモルホリノ- C_1-C_2 、アルキル、例えば、メチルモルホリノメチル、2-メチルモルホリノカルボニルエチル、3-メチルモルホリノプロピル又は4-メチルモルホリノブチルである。

【0156】低級アルキルビペラジノカルボニルは、例えば、 $N'-C_1-C_2$ 、アルキルビペラジノカルボニル、例えば、 N' -メチルビペラジノカルボニル、 N' -エチルビペラジノカルボニル、 N' -プロピルビペラジノカルボニル又は N' -ブチルビペラジノカルボニルである。

【0157】低級アルキルビペラジノカルボニル-低級アルキルは、例えば、 $N'-C_1-C_2$ 、アルキルビペラジノカルボニル- C_1-C_2 、アルコキシ、例えば、 N' -メチルビペラジノカルボニルメトキシ、2-(N' -メチルビペラジノカルボニル)エトキシ、3-(N' -メチルビペラジノカルボニル)プロピルオキシ又は4-(N' -メチルビペラジノカルボニル)ブチルオキシである。

【0158】低級アルキルビペラジノカルボニル-低級アルキルは、例えば、 $N'-C_1-C_2$ 、アルキルビペラジノカルボニル- C_1-C_2 、アルキル、例えば、 N' -メチルビペラジノカルボニルメチル、2-(N' -メチルビペラジノカルボニル)エチル、3-(N' -メチルビペラジノカルボニル)プロピル又は4-(N' -メチルビペラジノカルボニル)ブチル、特に N' -メチルビペラジノカルボニルメチルである。

【0159】低級アルキルビペラジノ-低級アルコキシは、例えば、 $N'-C_1-C_2$ 、アルキルビペラジノ- C_1-C_2 、アルコキシ、例えば、 N' -メチルビペラジノメトキシ、2-(N' -メチルビペラジノ)エトキシ、3-(N' -メチルビペラジノ)プロピルオキシ又は4-(N' -メチルビペラジノ)ブチルオキシである。

【0160】低級アルキルビペラジノ-低級アルキルは、例えば、 $N'-C_1-C_2$ 、アルキルビペラジノ- C_1-C_2 、アルキル、例えば、 N' -メチルビペラジノメチル、2-(N' -メチルビペラジノ)エチル、3-(N' -メチルビペラジノ)プロピル又は4-(N' -メチルビペラジノ)ブチル、特に N' -メチルビペラジノメチルである。

【0161】低級アルキルスルファモイル-低級アルキルは、例えば、 $N-C_1-C_2$ 、アルキルスルファモイル- C_1-C_2 、アルキル、例えば、 N -メチル-、 N -エチル-、 N -プロピル-又は N -ブチル-スルファモイル- C_1-C_2 、アルキル、例えば、 N -メチル-、 N -エチル-、 N -プロピル-又は N -ブチル-スルファモイルメチル、2-(N -メチルスルファモイル)エチル、2-(N -ブチルスルファモイル)エチル、3-(N -メチルスルファモイル)プロピル、3-(N -ブ

10

20

30

40

50

チルスルファモイル) プロビル又は4-(N-メチルスルファモイル) ブチル、4-(N-ブチルスルファモイル) ブチル又は特にN-メチル-, N-ブチル-又はN, N-ジメチル-スルファモイルメチルである。

【0162】低級アルキルチオ-低級アルコキシは、例えば、N-C₁-C₄, アルキルチオ-C₁-C₄, アルコキシ、例えば、メチルチオ-C₁-C₄, アルコキシ、例えば、メチルチオメトキシ、2-メチルチオエトキシ又は3-メチルチオプロビルオキシである。

【0163】オキサジアゾリル-低級アルキルは、例えば、1, 2, 4-オキサジアゾル-5-イル-C₁-C₄, アルキル、例えば、1, 2, 4-オキサジアゾル-5-イルメチルである。

【0164】オキサジアゾリル-低級アルキルは、例えば、オキソ-オキサゾリル-C₁-C₄, アルキル、例えば、5-オキソ-オキサゾリン-5-イルメチルである。

【0165】オキソビペリジニル-低級アルキルは、例えば、オキソビペリジニル-C₁-C₄, アルキル、例えば、2-オキソビペリジン-1-イルメチル又は2-オキソビペリジン-4-イルメチルである。

【0166】オキソピロリジニル-低級アルキルは、例えば、オキソピロリジニル-C₁-C₄, アルキル、例えば、2-オキソピロリジン-1-イルメチル、2-オキソ-ピロリジン-4-イルメチル又は2-オキソ-ピロリジン-5-イルメチルである。

【0167】オキソチアゾリル-低級アルキルは、例えば、オキソチアゾリル-C₁-C₄, アルキル、例えば、2-オキソチアゾル-4-イルメチル又は2-オキソチアゾル-5-イルメチルである。

【0168】S-オキソチオモルホリノカルボニル-低級アルコキシは、例えば、S-オキソチオモルホリノカルボニル-C₁-C₄, アルコキシ、例えば、S-オキソチオモルホリノカルボニルメトキシ、2-(S-オキソ)チオモルホリノカルボニルエトキシ、3-(S-オキソ)チオモルホリノカルボニルプロビルオキシ又は1-又は2-[4-(S-オキソ)チオモルホリノカルボニル]ブチルオキシである。

【0169】S-オキソチオモルホリノ-低級アルキルは、例えば、S-オキソチオモルホリノ-C₁-C₄, アルキル、例えば、S-オキソチオモルホリノメチル、2-(S-オキソ)チオモルホリノエチル、3-(S-オキソ)チオモルホリノプロビル又は1-又は2-[4-(S-オキソ)チオモルホリノ]ブチルである。

【0170】フェニル-低級アルコキシは、例えば、フェニル-C₁-C₄, アルコキシ、例えば、ベンジルオキシ、2-フェニルエトキシ、3-フェニルプロビルオキシ又は4-フェニルブチルオキシである。

【0171】フェニル-低級アルキルは、例えば、C₁-C₄, アルキルモルホリノ-C₁-C₄, アルキル、例え

ば、メチルモルホリノメチル、2-メチルモルホリノカルボニルエチル、3-メチルモルホリノプロビル又は4-メチルモルホリノブチルである。

【0172】ビペラジノカルボニル-低級アルコキシは、例えば、ビペラジノカルボニル-C₁-C₄, アルコキシ、例えば、ビペラジノカルボニルメトキシ、2-ビペラジノカルボニルエトキシ、3-ビペラジノカルボニルプロビルオキシ又は4-ビペラジノカルボニルブチルオキシである。

【0173】ビペラジノカルボニル-低級アルキルは、例えば、ビペラジノカルボニル-C₁-C₄, アルキル、例えば、ビペラジノカルボニルメチル、2-ビペラジノカルボニルエチル、3-ビペラジノカルボニルプロビル又は4-ビペラジノカルボニルブチル、特にビペラジノカルボニルメチルである。

【0174】ビペリジノカルボニル-低級アルコキシは、例えば、ビペリジノカルボニル-C₁-C₄, アルコキシ、例えば、ビペリジノカルボニルメトキシ、2-ビペリジノカルボニルエトキシ、3-ビペリジノカルボニルプロビルオキシ又は4-ビペリジノカルボニルブチルオキシである。

【0175】ビペリジノカルボニル-低級アルキルは、例えば、ビペリジノカルボニル-C₁-C₄, アルキル、例えばビペリジノカルボニルメチル、2-ビペリジノカルボニルエチル、3-ビペリジノカルボニルプロビル又は4-ビペリジノカルボニルブチルである。

【0176】ビペリジノ-低級アルコキシは、例えば、ビペリジノ-C₁-C₄, アルコキシ、例えば、2-ビペリジノエトキシ、3-ビペリジノプロビルオキシ又は4-ビペリジノブチルオキシ、特に2-ビペリジノエトキシである。

【0177】ビペリジノ-低級アルキルは、例えば、ビペリジノ-C₁-C₄, アルキル、例えば、ビペリジノメチル、2-ビペリジノエチル、3-ビペリジノプロビル又は4-ビペリジノブチル、特にビペリジノメチルである。

【0178】ポリハロ-低級アルコキシは、例えば、ジ-, トリ-又はテトラ-ハロ-C₁-C₄, アルコキシ、例えば、トリフルオロメトキシである。

【0179】ビリジル-低級アルコキシは、例えば、ビリジル-C₁-C₄, アルコキシ、例えば、ビリジルメトキシ、2-ビリジルエトキシ、3-ビリジルプロビルオキシ又は4-ビリジルブチルオキシである。

【0180】ビリジル-低級アルキルは、例えば、ビリジル-C₁-C₄, アルキル、例えば、ビリジルメチル、2-ビリジルエチル、3-ビリジルプロビル又は4-ビリジルブチル、特にビリジルメチルである。

【0181】ピロリジノカルボニル-低級アルコキシは、例えば、ピロリジノカルボニル-C₁-C₄, アルコキシ、例えば、ピロリジノカルボニルメトキシ、2-ビ

ロリジノカルボニルエトキシ、3-ピロリジノカルボニルプロピルオキシ又は4-ピロリジノカルボニルブチルオキシである。

【0182】ピロリジノカルボニル-低級アルキルは、例えば、ピロリジノカルボニル- C_1 - C_4 アルキル、例えば、ピロリジノカルボニルメチル、2-ピロリジノカルボニルエチル、3-ピロリジノカルボニルプロピル又は4-ピロリジノカルボニルブチルである。

【0183】ピロリジノ-低級アルキルは、例えば、ピロリジノ- C_1 - C_4 アルキル、例えば、ピロリジノメチル、2-ピロリジノエチル、3-ピロリジノプロピル又は4-ピロリジノブチル、特にピロリジノメチルである。

【0184】ピロリジニル-低級アルキルは、例えば、ピロリジニル- C_1 - C_4 アルキル、例えば、ピロリジン-2-イルメチル、ピロリジン-3-イルメチル、2-ピロリジン-2-イルエチル、2-ピロリジン-3-イルエチル、3-ピロリジン-2-イルプロピル又は4-ピロリジン-2-イルブチルである。

【0185】スルファモイル-低級アルキルは、例えば、スルファモイル- C_1 - C_4 アルキル、例えば、スルファモイルメチル、2-スルファモイルエチル、3-スルファモイルプロピル又は4-スルファモイルブチルである。

【0186】テトラゾリル-低級アルコキシは、例えば、テトラゾリル- C_1 - C_4 アルコキシ、例えば、テトラゾル-5-イルメトキシ、2-(テトラゾル-5-イル)エトキシ、3-(テトラゾル-5-イル)プロピルオキシ又は4-(テトラゾル-4-イル)ブチルオキシ、特にテトラゾル-5-イルメトキシである。

【0187】チオカルバモイル-低級アルキルは、例えば、チオカルバモイル- C_1 - C_4 アルキル、例えば、チオカルバモイルメチル、2-チオカルバモイルエチル、3-チオカルバモイルプロピル又は4-チオカルバモイルブチルである。

【0188】チオモルホリノカルボニル-低級アルキルは、例えば、チオモルホリノカルボニル- C_1 - C_4 アルキル、例えば、チオモルホリノカルボニルメチル、2-チオモルホリノカルボニルエチル、3-チオモルホリノカルボニルプロピル、又は1-又は2-(4-チオモルホリノカルボニル)ブチルである。

【0189】チオモルホリノ-低級アルコキシは、例えば、チオモルホリノ- C_1 - C_4 アルコキシ、例えば、チオモルホリノメトキシ、2-チオモルホリノエトキシ、3-チオモルホリノプロピルオキシ又は1-又は2-(4-チオモルホリノ)ブチルオキシである。

【0190】チオモルホリノ-低級アルキルは、例えば、チオモルホリノ- C_1 - C_4 アルキル、例えば、チオモルホリノメチル、2-チオモルホリノエチル、3-

チオモルホリノプロピル又は1-又は2-(4-チオモルホリノ)ブチル、特に2-チオモルホリノエチルである。

【0191】不斉炭素原子の有無に依存して、本発明の化合物は異性体の混合物、特にラセミ体として、又は純粋な異性体、特に光学鏡像体の形態で依存しうる。

【0192】塩形成基を有する化合物の塩は、特に、酸付加塩、塩基との塩、又は、もし複数の塩形成基が依存しているなら、任意的に複合塩又は不活性塩である。

【0193】塩は、特に、式Iの化合物の薬理学的に許容される塩又は無毒の塩である。

【0194】かかる塩は、例えば、酸性基、例えば、カルボキシ又はスルホ基を有する式Iの化合物により形成され、そして、例えば、適当な塩基との塩、例えば、元素周期表のI_A、I_B、II_A及びII_B族の金属に由来する無毒の金属塩、例えばアルカリ金属塩、特に、リチウム、ナトリウム又はカリウムの塩、アルカリ土類金属塩、例えば、マグネシウム又はカルシウムの塩、そして更なる亜鉛の塩、又はアンモニウム塩、そしてまた有機アミン類、例えば、モノ-、ジ-又はトリアルキルアミンであって未置換であるか又はヒドロキシルにより置換されているアミン、特にモノ-、ジ-又はトリ-低級アルキルアミンとで形成された塩、又は四級アンモニウム塩基、例えば、メチル-、エチル-、ジエチル-又はトリエチルアミン、モノ-、ビス-又はトリス-(2-ヒドロキシ-低級アルキル)アミノ、例えばエタノール、ジエタノール-又はトリエタノールアミン、トリス-(ヒドロキシメチル)-メチルアミノ又は2-ヒドロキシ tert-ブチルアミノ、N、N-ジ-低級アルキル-N-(ヒドロキシ-低級アルキル)アミノ、例えばN、N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ又はN-メチル-D-グルカミン、又は水酸化四級アンモニウム、例えば、水酸化テトラブチルアンモニウムとで形成された塩である。塩基性基、例えばアミノ基を有する式Iの化合物は、酸付加塩を、例えば、適当な無機酸、例えばハロゲン化水素酸、例えば塩酸又は臭素酸、硫酸とで、一方又は両方のプロトンの交換により、リン酸とで、一又は複数のプロトンの交換により、又は有機カルボン酸、スルホン酸、マルホ又はホスホン酸、又はN-置換化スルファミド酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、コハク酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、メチルマレイン酸、フマル酸、マリニン酸、酒石酸、グルコン酸、グルカリン酸、グルクロン酸、クエン酸、安息香酸、桔草酸、マンデリン酸、サリチル酸、4-アミノサリチル酸、2-フェノキシ安息香酸、2-アセトキシ安息香酸、エンボニン酸、ニコチン酸又はイソニコチン酸、そして更にはアミノ酸、例えば上記のα-アミノ酸、並びにメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、エタン-1, 2-ジスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-メ

チルベンゼンスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、2-又は3-ホスホグリセリン酸、グルコース-6-リン酸又はN-シクロヘキシルスルファミド酸(シクラメートを形成する)又はその他の有機化合物、例えばアスコルビン酸とで、形成できる。酸性及び塩基性を有する式Iの化合物は内部塩も形成できる。

【0195】薬理的に不適当な塩も単離及び精製のために利用できる。

【0196】本発明の化合物は酸性阻害特性を有する。特に、これらは天然酵素レニンの作用を阻害する。この酵素は腎臓由来の血液に侵入し、そしてそこでアンジオテンシノゲンの解裂を及ぼしてデカペプチドアンジオテンシンIを遊離せしめ、これは肺、腎臓及びその他の器官の中で解裂してオクタペプチドアンジオテンシンIIを供する。このオクタペプチドは、動脈性血管収縮により直接的に、及びホルモナルドステロン(これは細胞外流体の容積の上昇にかかわる副腎由来のナトリウムイオンを保持している)の放出により間接的に血圧を上昇させる。この上昇はアンジオテンシンIIの作用に寄与する。レニンの酵素活性のインヒビターはアンジオテンシンIの生成を下げる効果を有する。この結果、少ない量のアンジオテンシンIIが生成されるようになる。この活性ペプチドホルモンの濃度の低さはレニンインヒビターの低血圧作用によつての直接的な原因である。

【0197】レニンインヒビターの作用は、とりわけ、インビトロ試験により実験的に検出される。アンジオテンシンIの生成の低下は様々な系において測定される(ヒト血漿、精製ヒトレニンと合成又は天然レニン基質)。以下のインビトロ試験がとりわけ利用される: 腎臓由来のヒトレニン抽出物(0.5m Gu[mill-Goldblatt単位]/ml)を1時間、37℃及びpH7.2で、1モルの水性2-N-(トリス-ヒドロキシメチルメチル)アミノ-エタンスルホン酸バッファー中の23µg/mlの合成レニン基質、テトラデカペプチド

H-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Leu-Val-Tyr-Ser-OH

とインキュベートする。生成したアンジオテンシンIの量をラジオイムノアッセイにおいて決定する。本発明に係るインヒビターを様々な濃度のインキュベーション混合物に与える。アンジオテンシンIの生成を50%低下させる特定のインヒビター濃度をIC₅₀と呼ぶ。本発明の化合物はこのインビトロ系において約10⁻⁶~約10⁻¹⁰mol/lの最少濃度で阻害作用を示す。

【0198】レニンインヒビターは塩欠乏性動物の血圧の低下を及ぼす。ヒトレニンは他の種由来のレニンとは異なっている。霊長類(キヌザル[marmoset];カリトリクス・ジャシュ[Calli-thrix jacchus])をヒトレニンのインヒビターを

試験するために用い、なぜならヒトレニンと霊長類レニンは酵素活性域においてほぼ同一であるからである。以下のインビボ試験をとりわけ採用した。試験化合物を体重約350gを有し、且つ意識のある両方の性別の正常血圧キヌザルで試験した。血圧及び心拍数を大腿動脈中のカテーテルで測定し、そして放射測定的に記録した。レニンの内性放出をフロセミド(5-(アミノスルホニル)-4-クロロ-2-[(2-フラニルメチル)アミノ]安息香酸)(5mq/kg)の静脈内注射により刺激する。フロセミドを注射して16時間後、その試験物質を横側尾静脈中のカテーテルを介して投与するか、又は連続点滴もしくはチューブを介して懸濁物もしくは溶液として胃に導入し、そして血圧及び心拍数に及ぼすその作用を評価する。本発明の化合物は約0.003~約0.3mq/kgのi.v.及び約0.31~約10mq/kgのp.o.の投与量において、前述のインビボ試験において活性である。

【0199】本発明の化合物は特に眼内圧を低下することのできる性質も有する。

【0200】本発明に係る式Iの薬理学的に活性な成分の投与後の眼内圧における低下の程度は、例えば、動物、特にウサギ又はサルにおいて決定できる。本発明を例示する2通りの典型的な実験手順を説明するが、これらは本発明を限定することを意図していない。

【0201】局所塗布した組成物の眼内圧低下活性を決定するための「ブルゴーニュ産鹿毛色」型のウサギに基づくインビボ試験を例えば以下の通りにデザインすることができる。眼内圧(IOP)は実験前及び規則的な時間間隔において圧平眼圧計を用いて測定する。局部麻酔を投与後、適当に配合した試験化合物を課題の動物の片目に正確に規定した濃度(例えば0.000001~5重量%)で局所塗布する。反対側の目は、例えば生理食塩水で処置する。このようにして得た測定値を統計学的に評価した。

【0202】局所的に塗布した組成物の眼内圧低下活性を決定するための種マカカ・ファシキュリス(Macaca Fascicularis:ニホンザル)のサルに基づくインビボ試験を、例えば以下のように行うことができる。適当に配合した試験化合物を課題の名サルの片目に正確に規定した濃度(例えば0.000001~5重量%)で適用する。サルの他方の目は、例えば生理食塩水で対応して処置する。試験の開始前に、動物をケタミンの如くの筋肉注射により麻酔にかける。規則的な時間の経過後、眼内圧(IOP)を測定する。この試験は「優良実験基準」(Good Laboratory Practice)(GLP)の規則に従って実施して評価する。

【0203】本発明の化合物は、高血圧症、うっ血性心不全、心肥大、心線維症、梗塞形成後心筋症、糖尿病由来の合併症、例えばネフロパシー、血管症及びニューロ

パシー、冠状血管障害、血管形成術後の再狭窄、高い眼内圧、線内症、異常血管成長、高アルドステロン症、不安状態及び知覚障害の処置に利用できる。

【0204】上記の化合物の群は排他的なものと考えるべきではない；むしろ、適宜、一般的な定義をより詳しい定義に置き換えるため、化合物の一部は上記の定義と置換するか、又は削除してよい。

【0205】本発明は特に式 I の化合物であって、 R_1 が 2- R_A 、-3- R_A 、-フェニル基、2- R_A 、-4- R_A 、-フェニル基、2- R_A 、-ピリジン-3-イル基、3- R_A 、-ピリジン-2-イル基又は 1- R_A 、-インドル-3-イル基であり、ここで基 R_A 及び R_B の一方が低級アルキル、ヒドロキシ-低級アルキル、低級アルカノイルオキシ-低級アルキル、低級アルコキシ-低級アルキル、低級アルコキシ-低級アルコキシ-低級アルキルであるか；アミノ-低級アルキル又はアミノ-低級アルコキシ基であって、未置換であるか、又は N-低級アルカノイル化されているか、又は N-モノ-もしくは N、N-ジ低級アルキル化されているか、又は低級アルキレン、ヒドロキシ-、低級アルコキシ-もしくは低級アルコキシ-低級アルコキシ-低級アルキレンにより、未置換もしくは N'-低級アルカノイル化されている、低級アルコキシカルボニル-もしくは低級アルコキシ-低級アルキル-N'-置換化されている、もしくは N'-低級アルキル化されているアザ-低級アルキレンにより、オキサ-低級アルキレンにより、又は任意的に S-酸化されているチア-低級アルキレンにより N、N'-ジ置換されている基であるか；ヒドロキシ、低級アルコキシ、ヒドロキシ-低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ-低級アルコキシ、低級アルコキシ-低級アルコキシ、低級アルコキシ-低級アルコキシ-低級アルコキシ、ポリハロ-低級アルコキシ、シアノ-低級アルコキシ、未置換であるかもしくは置換化されているフェニル-もしくはピリジル-低級アルコキシ、低級アルコキシ-低級アルケニルオキシ、任意的に S 酸化されている低級アルキルチオ-低級アルコキシであるか、又はアミノ-低級アルコキシであって、未置換であるか、又は N-低級アルカノイル化されているか、又は N-モノ-もしくは N、N-ジ低級アルキル化されているか、又は低級アルキレン、ヒドロキシ-、低級アルコキシ-もしくは低級アルコキシ-低級アルコキシ-低級アルキレンにより、未置換もしくは N'-低級アルカノイル化されている、低級アルコキシカルボニル-もしくは低級アルコキシ-低級アルキル-N'-置換化されている、もしくは N'-低級アルキル化されているアザ-低級アルキレンにより、オキサ-低級アルキレンにより、又は任意的に S-酸化されているチア-低級アルキレンにより N、N'-ジ置換されている基であり；そして他方が水素、低級アルキル、カルバモイル、ヒドロキシ、低級アルコキシ又はポリハロ-低級アルコキシであり； R_B が水

素、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ヒドロキシ-低級アルコキシ、低級アルコキシ-低級アルコキシ、モルホリノ-低級アルキルカルバモイル-低級アルコキシ、低級アルコキシ-低級アルコキシ-低級アルキル；アミノ、アミノ低級アルキル又はアミノ-低級アルコキシ基であって、未置換であるか、又は N-低級アルカノイル化されているか、又は N-モノ-もしくは N、N-ジ低級アルキル化されているか、又は低級アルキレン、ヒドロキシ-、低級アルコキシ-、低級アルコキシカルボニル-もしくは低級アルコキシ-低級アルコキシ-低級アルキレンにより、未置換もしくは N'-低級アルカノイル化されている、低級アルコキシカルボニル-もしくは低級アルコキシ-低級アルキル-N'-置換化されている、もしくは N'-低級アルキル化されたアザ-低級アルキレンにより、オキサ-低級アルキレンにより、又は任意的に S-酸化されたチア低級アルキレンにより N、N-ジ置換されている基であるか；又は遊離もしくはアミド化カルボキシであるか、又はカルボキシ-低級アルコキシ基又はテトラゾリル-低級アルコキシであり、そして R_B が低級アルキル、ヒドロキシ-低級アルキル、低級アルコキシ-低級アルキル、低級アルコキシ-低級アルコキシ-低級アルキル、ヒドロキシ-低級アルコキシ-低級アルキル、遊離もしくはアミド化カルボキシもしくはカルボキシ-低級アルキル基、又は未置換もしくは置換化フェニル-もしくはピリジル-低級アルキル基であり、基 X_1 及び X_2 の一方がカルボニルであり、そして他方がメチレンであり、 R_2 が低級アルキルであり、 R_3 が未置換であるか又は N-低級アルカノイル化されている又は N-モノ-もしくは N、N-ジ低級アルキル化されているアミノであり、 R_4 が低級アルキル又はフェニル-低級アルキルであり、そして R_5 が低級アルキル、シクロアルキル-低級アルキル、ヒドロキシ-低級アルキル、低級アルコキシ-低級アルキル、低級アルカノイルオキシ-低級アルキル；アミノ-低級アルキルであって未置換であるか又は N-低級アルカノイル化されているか、又は N-モノ-もしくは N、N-ジ低級アルキル化されているか、又は低級アルキレン、ヒドロキシ-、低級アルコキシ-、低級アルコキシ-低級アルキル-もしくは低級アルカノイルオキシ-低級アルキレンにより、未置換もしくは N'-低級アルカノイル化されている低級アルコキシカルボニル-もしくは低級アルコキシ-低級アルキル-N'-置換化もしくは N'-低級アルキル化されているアザ-低級アルキレンにより、オキサ-低級アルキレンにより、又は任意的に S-酸化されているチア-低級アルキレンにより N、N-ジ置換されている基；遊離であるか又はエステル化されているもしくはアミド化されているカルボキシ-低級アルキル、シアノ-低級アルキル、遊離であるか又はエステル化されているもしくはアミド化されているジカルボキシ-低級アルキル、遊離であるか又はエ

10

20

30

40

50

一低級アルコキシ、ポリハロー-低級アルコキシ、シアノ-低級アルコキシ；フェニル-もしくはビリジール-低級アルコキシであって、未置換であるか、又は低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-低級アルキルアミノ、ハロゲン及び/もしくはトリフルオロメチルにより置換されている基；低級アルコキシ-低級アルケニルオキシ、低級アルキルチオ-低級アルコキシ、低級アルカンスルフィニル-低級アルコキシ、低級アルカンスルホニル-低級アルコキシ、アミノ-低級アルコキシ、低級アルカノイルアミノ-低級アルコキシ、低級アルキルアミノ-低級アルコキシ、ジ-低級アルキルアミノ-低級アルコキシ；ビペリジノ-又はピロリジノ-低級アルコキシであって、未置換であるか、又はヒドロキシ、低級アルコキシもしくは低級アルコキシ-低級アルキルにより置換されている基；ビペラジノ-低級アルコキシであって、未置換であるか、又はN'-低級アルキル化されているか、N'-低級アルカノイル化されているか、又は低級アルコキシカルボニルによりもしくは低級アルコキシ-低級アルキルによりN'-置換されている基；未置換であるか又は低級アルキル化されているモルホリノ-低級アルコキシ又は任意的にS-酸化されているチオモルホリノ-低級アルコキシであり、そして他方が水素、カルバモイル、ヒドロキシ、低級アルコキシ又はポリハロー-低級アルコキシであり；R₆が水素、低級アルキル、低級アルコキシ-低級アルコキシ-低級アルキル、アミノ-低級アルキル、低級アルカノイルアミノ-低級アルキル、低級アルキルアミノ-低級アルキル、ジ-低級アルキルアミノ-低級アルキル；ビペリジノ-又はピロリジノ-低級アルキルであって、未置換であるか、又はヒドロキシ、低級アルコキシもしくは低級アルコキシ-低級アルキルにより置換されている基；ビペラジノ-低級アルキルであって、未置換であるか、又はN'-低級アルキル化されているか、N'-低級アルカノイル化されているか、又は低級アルコキシカルボニルもしくは低級アルコキシ-低級アルキルによりN'-置換化されている基；未置換であるか又は低級アルキル化されているモルホリノ-低級アルキル、任意的にS-酸化されているチオモルホリノ-低級アルキル、ジ-低級アルキルアミノ；ビペリジノ又はピロリジノ基であって、未置換であるか、又はヒドロキシ、低級アルコキシもしくは低級アルコキシ-低級アルキルにより置換されている基；ビペラジノであって、未置換であるか、又はN'-低級アルキル化されているか、N'-低級アルカノイル化されているか、又は低級アルコキシカルボニルによりもしくは低級アルコキシ-低級アルキルによりN'-置換されている基；未置換であるか又は低級アルキル化されているモルホリノ、任意的にS-酸化されているチオモルホリノ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ヒドロキシ-低級アルコキシ、低級アルコキシ-低級アルコキシ、モルホリノ-

10

20

30

40

50

低級アルコキシカルボニルシクロアルキル-低級アルキル、カルバモイルシクロアルキル-低級アルキル、低級アルキルカルバモイルシクロアルキル-低級アルキル、ジ-低級アルキルカルバモイルシクロアルキル-低級アルキル、低級アルカンスルホニル-低級アルキル、チオカルバモイル-低級アルキル、N-低級アルキルチオカルバモイル-低級アルキルもしくはN、N-ジ-低級アルキルチオカルバモイル-低級アルキル、スルファモイル-低級アルキル、低級アルキルスルファモイル-低級アルキルもしくはジ-低級アルキルスルファモイル-低級アルキル、未置換であるか又はオキソ置換されているピロリジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、オキサジアゾリル、ビリジル、オキソビペリジニル、ジオキソビペリジニル、オキソチアゾリル、オキソ-オキサゾリニルもしくはキノリニル、未置換であるか又はオキソ-置換されているピロリジニル-低級アルキル、イミダゾリル-低級アルキル、ベンズイミダゾリル-低級アルキル、オキサジアゾリル-低級アルキル、ビリジル-低級アルキル、オキソビペリジニル-低級アルキル、ジオキソビペリジニル-低級アルキル、オキソチアゾリル-低級アルキル、オキソ-オキサゾリニル-低級アルキルもしくはキノリニル-低級アルキル、モルホリノカルボニル-低級アルキル、又は未置換であるかもしくはN-低級アルカノイル化されているビペリジル-低級アルキル、又は未置換であるかもしくはN-低級アルカノイル化されているビペリジルである、化合物及びその塩に関する。

【0207】本発明は特に式Iの化合物であって、 R_1 が2- R_A 、-3- R_B 、-フェニル基、2- R_A 、-4- R_C 、-フェニル基、2- R_A 、-ビリジン-3-イル基、3- R_A 、-ビリジン-2-イル基又は1- R_D 、-インドル-3-イル基であり、ここで基 R_A 、及び R_B 、の一方がC₁-C、アルキル、ヒドロキシ-C₁-C、アルキル、C₁-C、アルカノイルオキシ-C₁-C、アルキル、C₁-C、アルコキシ-C₁-C、アルキル、C₁-C、アルコキシ-C₁-C、アルコキシ-C₁-C、アルキル、アミノ-C₁-C、アルキル、C₁-C、アルカノイルアミノ-C₁-C、アルキル、C₁-C、アルキルアミノ-C₁-C、アルキル、ジ-C₁-C、アルキルアミノ-C₁-C、アルキル；ビペリジノ-C₁-C、アルキル、ヒドロキシビペリジノ-C₁-C、アルキル、C₁-C、アルコキシビペリジノ-C₁-C、アルキル、C₁-C、アルコキシカルボニルビペリジノ-C₁-C、アルキル、ピロリジノ-C₁-C、アルキル、ヒドロキシピロリジノ-C₁-C、アルキル、C₁-C、アルコキシピロリジノ-C₁-C、アルキル、C₁-C、アルコキシ-ピロリジノ-C₁-C、アルキル、ビペラジノ-C₁-C、アルキル、N'-C₁-C、アルキル

ビペラジノ-C₁-C、アルキル、N'-C₁-C、アルカノイルビペラジノ-C₁-C、アルキル、N'-C₁-C、アルコキシカルボニルビペラジノ-C₁-C、アルキル、N'-C₁-C、アルコキシ-C₁-C、アルキルビペラジノ-C₁-C、アルキル、モルホリノ-C₁-C、アルキル、C₁-C、アルキルモルホリノ-C₁-C、アルキル、チオモルホリノ-C₁-C、アルキル、S-オキシチオモルホリノ-C₁-C、アルキル、S、S-ジオキシチオモルホリノ-C₁-C、アルキル、C₁-C、アルコキシ、例えばプロピルオキシ、アミノ-C₁-C、アルコキシ、C₁-C、-アルカノイルアミノ-C₁-C、アルコキシ、C₁-C、アルキルアミノ-C₁-C、アルコキシ、ジ-C₁-C、アルキルアミノ-C₁-C、アルコキシ、ビペリジノ-C₁-C、アルコキシ、ヒドロキシビペリジノ-C₁-C、アルコキシ、C₁-C、アルコキシビペリジノ-C₁-C、アルコキシ、C₁-C、アルコキシ-C₁-C、アルコキシビペリジノ-C₁-C、アルコキシ、ピロリジノ-C₁-C、アルコキシ、ヒドロキシピロリジノ-C₁-C、アルコキシ、C₁-C、アルコキシピロリジノ-C₁-C、アルコキシ、C₁-C、アルコキシ-C₁-C、アルキルピロリジノ-C₁-C、アルコキシ、ビペラジノ-C₁-C、アルコキシ、N'-C₁-C、アルキルビペラジノ-C₁-C、アルコキシ、N'-C₁-C、アルカノイルビペラジノ-C₁-C、アルコキシ、N'-C₁-C、アルコキシカルボニルビペラジノ-C₁-C、アルコキシ、N'-C₁-C、アルコキシ-C₁-C、アルキルビペラジノ-C₁-C、アルコキシ、モルホリノ-C₁-C、アルコキシもしくはC₁-C、アルキルモルホリノ-C₁-C、アルコキシ、チオモルホリノ-C₁-C、アルコキシ、S-オキシチオモルホリノ-C₁-C、アルコキシ、S、S-ジオキシチオモルホリノ-C₁-C、アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシC₁-C、アルコキシ、C₁-C、アルカノイルオキシ-C₁-C、アルコキシ、C₁-C、アルコキシ-C₁-C、アルコキシ、C₁-C、アルコキシ-C₁-C、アルコキシ、ポリハロ-C₁-C、アルコキシ、シアノ-C₁-C、アルコキシ、カルバモイル-C₁-C、アルコキシ、例えば2-カルバモイルエトキシ；フェニル-又はビリジル-C₁-C、アルキルであって、未置換であるか、又はC₁-C、アルキル、C₁-C、アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、C₁-C、アルキルアミノ、ジ-C₁-C、アルキルアミノ、ハロゲン及び/もしくはトリフルオロメチルにより置換されている基；C₁-C、アルコキシ-C₁-C、アルケニルオキシ、C₁-C、アルキルチオ-C₁-C、アルコキシ、C₁-C、アルカンスルフィニル-C₁-C、アルコキシ、C₁-C、アルカンスルホニル-C₁-C、アルコキシ、アミノ-C₁-C、C、アルコキシ、C₁-C、アルカノイルアミノ-C₁-C、

10

40

50

$C_1 - C_1$, アルコキシシ、 $N' - C_1 - C_1$, アルカノイル
 ビベラジノカルボニル- $C_1 - C_1$, アルコキシシ、 $N' - C_1 - C_1$, アルコキシカルボニルビベラジノカルボニル
 もしくは $N' - C_1 - C_1$, アルコキシシ- $C_1 - C_1$, アル
 キルビベラジノカルボニル- $C_1 - C_1$, アルコキシシ、モ
 ルホリノカルボニル- $C_1 - C_1$, アルコキシシ、 $C_1 - C_1$
 , アルキルモルホリノカルボニル- $C_1 - C_1$, アルコキ
 シ、チオモルホリノカルボニル- $C_1 - C_1$, アルコキ
 シ、 $S - O$ キシチオモルホリノカルボニル、 S , $S - ジ$
 オキシチオモルホリノカルボニル- $C_1 - C_1$, アルコキシ 10
 シ、テトラゾリル- $C_1 - C_1$, アルコキシシ、カルボキ
 シ、カルバモイル又は $C_1 - C_1$, アルキルカルバモイ
 ル、例えばメチルカルバモイルであり、そして R_0 が $C_1 - C_1$, アルキル、ヒドロキシ- $C_1 - C_1$, アルキル、
 $C_1 - C_1$, アルコキシシ- $C_1 - C_1$, アルキル、 $C_1 - C_1$
 , アルコキシシ- $C_1 - C_1$, アルコキシシ- $C_1 - C_1$, アル
 キル、ヒドロキシ- $C_1 - C_1$, アルコキシシ- $C_1 - C_1$,
 アルキル、カルボキシシ、 $C_1 - C_1$, アルキルカルボニ
 ル、カルボキシシ- $C_1 - C_1$, アルキル、 $C_1 - C_1$, アル
 コキシカルボニル- $C_1 - C_1$, アルキル、カルバモイル 20
 - $C_1 - C_1$, アルキル、 $C_1 - C_1$, アルキルカルバモイ
 ル- $C_1 - C_1$, アルキル、ジ- $C_1 - C_1$, アルキルカル
 バモイル- $C_1 - C_1$, アルキル、ビベリジノ- $C_1 - C_1$
 , アルキル、ヒドロキシビベリジノ- $C_1 - C_1$, アルキ
 ル、 $C_1 - C_1$, アルコキシビベリジノ- $C_1 - C_1$, アル
 キル、 $C_1 - C_1$, アルコキシシ- $C_1 - C_1$, アルコキシビ
 ベリジノ- $C_1 - C_1$, アルキル、 $C_1 - C_1$, アルコキシ
 カルボニルビベリジノ- $C_1 - C_1$, アルキル、ビロリジ
 ノ- $C_1 - C_1$, アルキル、ヒドロキシビロリジノ- $C_1 - C_1$
 , アルキル、 $C_1 - C_1$, アルコキシビロリジノ- $C_1 - C_1$ 30
 , アルキル、 $C_1 - C_1$, アルコキシシ- $C_1 - C_1$, アル
 コキシシ-ビロリジノ- $C_1 - C_1$, アルキル、ビベラ
 ジノ- $C_1 - C_1$, アルキル、 $N' - C_1 - C_1$, アルキル
 ビベラジノ- $C_1 - C_1$, アルキル、 $N' - C_1 - C_1$, アル
 カノイルビベラジノ- $C_1 - C_1$, アルキル、 $N' - C_1 - C_1$,
 アルコキシカルボニルビベラジノ- $C_1 - C_1$, アル
 キル、 $N' - C_1 - C_1$, アルコキシシ- $C_1 - C_1$, アル
 キルビベラジノ- $C_1 - C_1$, アルキル、モルホリノ-
 $C_1 - C_1$, アルキル、 $C_1 - C_1$, アルキルモルホリノ-
 $C_1 - C_1$, アルキル、チオモルホリノ- $C_1 - C_1$, アル 40
 キル、 $S - O$ キシチオモルホリノ- $C_1 - C_1$, アルキ
 ル、 S , $S - ジ$ オキシチオモルホリノ- $C_1 - C_1$, アル
 キル、カルボキシシ- $C_1 - C_1$, アルキル、 $C_1 - C_1$, アル
 コキシカルボニル- $C_1 - C_1$, アルキル、又はフェニ
 ル- $C_1 - C_1$, アルキル又はピリジル- $C_1 - C_1$, アル
 キルであって、未置換であるか、又は $C_1 - C_1$, アルキ
 ル、 $C_1 - C_1$, アルコキシシ、ヒドロキシシ、ニトロ、アミ
 ノ、 $C_1 - C_1$, アルキルアミノ、ジ- $C_1 - C_1$, アルキ
 ルアミノ、ハロゲン及び／もしくはトリフルオロメチル
 により置換されている基であり、 R_2 が $C_1 - C_1$, アル 50

キルであり、R₁ がアミノ、C₁ - C、アルカノイルア
 ミノ、C₁ - C、アルキルアミノ又はジ-C₁ - C、アル
 キルアミノであり、R₂ がC₁ - C、アルキル又はフ
 ェニル-C₁ - C、アルキルであり、そしてR₃ がC₁ -
 C、アルキル、シクロアルキル-C₁ - C、アルキ
 ル、ヒドロキシ-C₁ - C、アルキル、C₁ - C、アル
 コキシ-C₁ - C、アルキル、C₁ - C、アルカノイル
 オキシ-C₁ - C、アルキル、ビベリジノ-C₁ - C、
 アルキル、ヒドロキシビベリジノ-C₁ - C、アルキ
 ル、C₁ - C、アルコキシビベリジノ-C₁ - C、アル
 キル、C₁ - C、アルコキシ-C₁ - C、アルコキシビ
 ベリジノ-C₁ - C、アルキル、C₁ - C、アルコキシ
 カルボニルビベリジノ-C₁ - C、アルキル、ビロリジ
 ノ-C₁ - C、アルキル、ヒドロキシビベリジノ-C₁ -
 C、アルキル、C₁ - C、アルコキシビロリジノ-C₁ -
 C、アルキル、C₁ - C、アルコキシ-C₁ - C、
 アルコキシ-ビロリジノ-C₁ - C、アルキル、ビベラ
 ジノ-C₁ - C、アルキル、N' - C₁ - C、アルキル
 ビベラジノ-C₁ - C、アルキル、N' - C₁ - C、アル
 カノイルビベラジノ-C₁ - C、アルキル、N' - C₁ -
 C、アルコキシカルボニルビベラジノ-C₁ - C、
 アルキル、N' - C₁ - C、アルコキシ-C₁ - C、アル
 キルビベラジノ-C₁ - C、アルキル、モルホリノ-
 C₁ - C、アルキル、C₁ - C、アルキルモルホリノ-
 C₁ - C、アルキル、チオモルホリノ-C₁ - C、アル
 キル、S - オキシチオモルホリノ-C₁ - C、アルキ
 ル、S、S - ジオキシチオモルホリノ-C₁ - C、アル
 キル、カルボキシ-C₁ - C、アルキル、C₁ - C、アル
 コキシカルボニル-C₁ - C、アルキル、カルバモイ
 ル-C₁ - C、アルキル、C₁ - C、アルキルカルバモ
 イル-C₁ - C、アルキル、ジ-C₁ - C、アルキルカル
 バモイル-C₁ - C、アルキル、ビベリジノカルボニ
 ル-C₁ - C、アルキル、ヒドロキシビベリジノカルボ
 ニル-C₁ - C、アルキル、C₁ - C、アルコキシビベ
 リジノカルボニル-C₁ - C、アルキル、C₁ - C、アル
 コキシ-C₁ - C、アルコキシビベリジノカルボニル-
 C₁ - C、アルキル、ビロリジノカルボニル-C₁ -
 C、アルキル、ヒドロキシビロリジノカルボニル-C₁ -
 C、アルキル、C₁ - C、アルコキシビロリジノカル
 ボニル-C₁ - C、アルキル、C₁ - C、アルコキシ-
 C₁ - C、アルコキシビロリジノカルボニル-C₁ - C
 、アルキル、ビベラジノカルボニルC₁ - C、アルキ
 ル、N' - C₁ - C、アルキルビベラジノカルボニル-
 C₁ - C、アルキル、N' - C₁ - C、アルカノイルビ
 ベラジノカルボニル-C₁ - C、アルキル、N' - C₁ -
 C、アルコキシカルボニルビベラジノカルボニル、
 N' - C₁ - C、アルコキシ-C₁ - C、アルキルビベ
 ラジノカルボニル-C₁ - C、アルキル、モルホリノカ
 ルボニル-C₁ - C、アルキル、C₁ - C、アルキルモ
 ルホリノカルボニル-C₁ - C、アルキル、チオモルホ

リノカルボニル-C₁-C₄, アルキル, S-オキシチオ
 モルホリノカルボニル-C₁-C₄, アルキル, S, S-
 ジオキシチオモルホリノカルボニル-C₁-C₄, アルキ
 ル, カルバモイル-C₁-C₄, アルキル, C₁-C₄, -
 アルキルカルバモイル-C₁-C₄, アルキル, ジ-C₁-
 -C₄, アルキルカルバモイル-C₁-C₄, アルキル, シ
 アノ-C₁-C₄, アルキル, ジカルボキシ-C₁-C₄,
 アルキル, C₁-C₄, アルコキシカルボニル (カルボキ
 シ)-C₁-C₄, アルキル, ジ-C₁-C₄, アルコキシ
 カルボニル-C₁-C₄, アルキル, ジカルバモイル-C₁-
 -C₄, アルキル, カルバモイル (カルボキシ)-C₁-
 -C₄, アルキル, ジ-(C₁-C₄, アルキルカルバモイ
 ル)-C₁-C₄, アルキル, ジ-(ジ-C₁-C₄, アル
 キルカルバモイル)-C₁-C₄, アルキル, カルボキシ
 (ヒドロキシ)-C₁-C₄, アルキル, C₁-C₄, アル
 コキシカルボニル (ヒドロキシ)-C₁-C₄, アルキ
 ル, カルバモイル (ヒドロキシ)-C₁-C₄, アルキ
 ル, C₁-C₄, アルキルカルバモイル (ヒドロキシ)-
 C₁-C₄, アルキルもしくはジ-C₁-C₄, アルキルカ
 ルバモイル (ヒドロキシ)-C₁-C₄, アルキル, カル
 ボキシシクロアルキル-C₁-C₄, アルキル, C₁-C₄,
 アルコキシカルボニルシクロアルキル-C₁-C₄, アル
 キル, カルバモイルシクロアルキル-C₁-C₄, アル
 キル, C₁-C₄, アルキルカルバモイルシクロアルキル
 -C₁-C₄, アルキル, ジ-C₁-C₄, アルキルカルバ
 モイルシクロアルキル-C₁-C₄, アルキル, C₁-C₄,
 アルカンスルホニル-C₁-C₄, アルキル, チオカル
 バモイル-C₁-C₄, アルキル, N-C₁-C₄, アルキ
 ルチオカルバモイル-C₁-C₄, アルキルもしくはN,
 N'-ジ-C₁-C₄, アルキルチオカルバモイル-C₁-
 -C₄, アルキル, スルファモイル-C₁-C₄, アルキ
 ル, C₁-C₄, アルキルスルファモイル-C₁-C₄, アル
 キルもしくはジ-C₁-C₄, アルキルスルファモイル
 -C₁-C₄, アルキル, 未置換であるか又はオキソ置換
 されているピロリジニル, イミダゾリル, ベンズイミダ
 ザリル, オキサジアゾリル, ピリジル, オキソビペリジ
 ニル, ジオキソビペリジニル, オキソチアゾリル, オキ
 ソ-オキサゾリニルもしくはキノリニル, 未置換である
 か又はオキソ-置換されているピロリジニル-C₁-C₄,
 アルキル, イミダゾリル-C₁-C₄, アルキル, ベン
 ズイミダゾリル-C₁-C₄, アルキル, オキサジアゾリ
 ル-C₁-C₄, アルキル, ピリジル-C₁-C₄, アルキ
 ル, オキソビペリジニル-C₁-C₄, アルキル, ジオキ
 ソビペリジニル-C₁-C₄, アルキル, オキソチアゾリ
 ル-C₁-C₄, アルキル, オキソ-オキサゾリニル-C₁-
 -C₄, アルキルもしくはキノリニル-C₁-C₄, アル
 キル, モルホリノカルボニル-C₁-C₄, アルキル, 又
 は未置換であるかもしくはN-C₁-C₄, アルカノイル
 化されているビペリジル-C₁-C₄, アルキル, 又は未
 置換であるかもしくはN-C₁-C₄, アルカノイル化さ

れているビペリジルである、化合物及びその塩に関す
 る。

【0208】本発明は特に式Iの化合物であって、R₁
 が2-R_A-3-R_B-フェニル基、2-R_A-4-R_B-
 フェニル基、2-R_A-ピリジン-3-イル基、3-
 R_A-ピリジン-2-イル基又は1-R_B-インドル
 -3-イル基であり、ここで基R_A及びR_Bの一方はC₁-
 C₄, アルキル, C₁-C₄, アルコキシ-C₁-C₄,
 アルキル, 例えば、プロピルメチル, ジ-C₁-C₄, アル
 キルアミノ-C₁-C₄, アルキル, 例えば、ジメチル
 アミノメチル, ビペリジノ-C₁-C₄, アルキル, 例え
 ば、ビペリジノメチル, C₁-C₄, アルカノイルビペリ
 ジニル-C₁-C₄, アルキル, 例えば、2-(1-アセ
 チルビペリジン-4-イル)エチル, C₁-C₄, アルコ
 キシカルボニルビペリジノ-C₁-C₄, アルキル, 例え
 ば、2-(1-メトキシカルボニルビペリジン-4-イル)
 エチル, ピロリジノ-C₁-C₄, アルキル, 例え
 ば、ピロリジノメチル, ビペラジノ-C₁-C₄, アルキ
 ル, N'-C₁-C₄, アルキルビペラジノ-C₁-C₄,
 アルキル, 例えば、N'-メチルビペラジノメチル,
 N'-C₁-C₄, アルカノイルビペラジノ-C₁-C₄,
 アルキル, 例えば、N'-アセチルビペラジノメチル,
 モルホリノ-C₁-C₄, アルキル, 例えば、モルホリノ
 メチル, 2-モルホリノエチル又は3-モルホリノプロ
 ピル, C₁-C₄, アルキルモルホリノ-C₁-C₄, アル
 キル, チオモルホリノ-C₁-C₄, アルキル, 例えば、
 2-チオモルホリノエチル, アミノ-C₁-C₄, アルコ
 キシ, 例えば、2-アミノエトキシ, 3-アミノプロピ
 ルオキシ, C₁-C₄, アルカノイルアミノ-C₁-C₄,
 アルコキシ, 例えば、2-アセチルアミノエトキシ, ジ
 -C₁-C₄, アルキルアミノ-C₁-C₄, アルコキシ,
 例えば、3-ジメチルアミノプロピルオキシ, ビペリジ
 ノ-C₁-C₄, アルコキシ, 例えば、2-ビペリジノエ
 トキシ, モルホリノ-C₁-C₄, アルコキシ, 例えば、
 2-モルホリノエトキシ又は3-モルホリノプロピルオ
 キシ-ヒドロキシ, C₁-C₄, アルコキシ, 例えば、ブ
 ロピルオキシ, C₁-C₄, アルコキシ-C₁-C₄, アル
 コキシ, 例えば、2-メトキシエトキシ, 3-メトキシ
 プロピルオキシ, 4-メトキシブチルオキシ又は5-メ
 トキシペンチルオキシ, C₁-C₄, アルコキシ-C₁-
 C₄, アルコキシ-C₁-C₄, アルコキシ, 例えば、2-
 (メトキシメトキシ)エトキシ又は2-(2-メトキシ
 エトキシ)エトキシ, C₁-C₄, アルコキシ-C₁-C₄,
 アルケニルオキシ, 例えば、4-メトキシブト-2-
 エニルオキシ, アミノ-C₁-C₄, アルコキシ, 例え
 ば、2-アミノエトキシ又は3-アミノプロピルオキ
 シ, C₁-C₄, アルカノイルアミノ-C₁-C₄, アルコ
 キシ, 例えば、2-アセチルアミノエトキシ, ジ-C₁-
 -C₄, アルキルアミノ-C₁-C₄, アルコキシ, 例え
 ば、3-ジメチルアミノプロピルオキシ, ビペリジノ-

C_1-C_1 、 $-アルコキシ$ 、例えば、2-ビベリジノエトキシ、モルホリノ- C_1-C_1 、 $アルコキシ$ 、例えば、2-モルホリノエトキシ又は3-モルホリノプロピルオキシ、カルバモイル、カルバモイル- C_1-C_1 、 $アルコキシ$ 、例えば、2-カルバモイルエトキシであり、そして他方が水素、 C_1-C_1 、 $アルキル$ 、例えば、メチル、ヒドロキシ、又は C_1-C_1 、 $アルコキシ$ 、例えばメトキシであり、 R_2 が水素、ヒドロキシ、 C_1-C_1 、 $アルコキシ$ 、例えば、メトキシ、 C_1-C_1 、 $アルコキシ$ - C_1-C_1 、 $アルコキシ$ 、例えば、メトキシエトキシ、3-メトキシプロピルオキシ、4-メトキシブチルオキシ又は5-メトキシペンチルオキシ、モルホリノ- C_1-C_1 、 $アルキルカルバモイル$ - C_1-C_1 、 $アルコキシ$ 、例えば、2-モルホリノエチルカルバモイルメトキシ、ジ- C_1-C_1 、 $アルキルアミノ$ - C_1-C_1 、 $アルキル$ 、例えば、ジメチルアミノメチル、ビベリジノ- C_1-C_1 、 $アルキル$ 、例えば、ビベリジノメチル、 C_1-C_1 、 $アルコキシカルボニルビベリジノ$ - C_1-C_1 、 $アルキル$ 、例えば、2-(1-メトキシカルボニルビベリジン-4-イル)エチル、ピロリジノ- C_1-C_1 、 $アルキル$ 、例えば、ピロリジノメチル、ビベラジノカルボニル- C_1-C_1 、 $アルキル$ 、 $N'-C_1-C_1$ 、 $アルキルビベラジノカルボニル$ - C_1-C_1 、 $アルキル$ 、 $N'-C_1-C_1$ 、 $アルカノイルビベラジノカルボニル$ - C_1-C_1 、 $アルキル$ 、例えば、 $N'-アセチルビベラジノカルボニルメチル$ 、モルホリノ、モルホリノ- C_1-C_1 、 $アルキル$ 、例えば、モルホリノメチル、2-モルホリノエチル又は3-モルホリノプロピル、チオモルホリノ- C_1-C_1 、 $アルキル$ 、例えば、2-チオモルホリノエチル、 C_1-C_1 、 $アルコキシ$ 、例えばメトキシ、 $アミノ$ - C_1-C_1 、 $アルコキシ$ 、例えば、2- $アミノ$ エトキシ又は3- $アミノ$ プロピルオキシ、 C_1-C_1 、 $アルカノイルアミノ$ - C_1-C_1 、 $アルコキシ$ 、例えば、2- $アセチルアミノ$ エトキシ、ジ- C_1-C_1 、 $アルキルアミノ$ - C_1-C_1 、 $アルコキシ$ 、例えば、3-ジメチルアミノプロピルオキシ、ビベリジノ- C_1-C_1 、 $アルコキシ$ 、例えば、2-ビベリジノエトキシ、モルホリノ- C_1-C_1 、 $アルコキシ$ 、例えば、2-モルホリノエトキシ又は3-モルホリノプロピルオキシ、モルホリノ- C_1-C_1 、 $アルキルカルバモイル$ - C_1-C_1 、 $アルコキシ$ 、例えば、2-モルホリノエチルカルバモイルメトキシ、カルボキシ、カルバモイル、 C_1-C_1 、 $アルキルカルバモイル$ 、例えば、メチルカルバモイル、カルボキシ- C_1-C_1 、 $アルコキシ$ 、例えば、カルボキシメトキシ、カルバモイル- C_1-C_1 、 $アルコキシ$ 、例えば、2-カルバモイルエトキシ、 C_1-C_1 、 $アルキルカルバモイル$ - C_1-C_1 、 $アルコキシ$ 、例えば、ブチルカルバモイルメトキシ、ジ- C_1-C_1 、 $アルキルアミノ$ - C_1-C_1 、 $アルコキシ$ 、例えば、3-ジメチルアミノプロピルオキシ又はテトラゾル- C_1-C_1 、 $アルコキシ$ 、例えば、テトラゾル-5-イルメトキシ

であり、そして R_2 が C_1-C_1 、 $アルキル$ 、例えば、メチル、 C_1-C_1 、 $アルコキシ$ - C_1-C_1 、 $アルキル$ 、例えば、プロピルメチル、カルバモイル- C_1-C_1 、 $アルキル$ 、例えば、3-カルバモイルプロピル又は2-カルバモイル-2-メチル-エチル、 C_1-C_1 、 $アルキルカルバモイル$ - C_1-C_1 、 $アルキル$ 、例えば、2-メチルカルバモイル-2-メチル-プロピル、ジ- C_1-C_1 、 $アルキルカルバモイル$ - C_1-C_1 、 $アルキル$ 、例えば、2-ジメチルカルバモイルエチル、ビベリジノ- C_1-C_1 、 $アルキル$ 、例えば、ピロリジノメチル又は C_1-C_1 、 $アルコキシカルボニルビベリジノ$ - C_1-C_1 、 $アルキル$ 、例えば、2-(1-メトキシカルボニルビベリジン-4-イル)エチルであり、基 X_1 及び X_2 の一方がカルボニルであり、そして他方がメチレンであり、 R_2 が C_1-C_1 、 $アルキル$ 、例えば、メチル又はイソプロピルであり、 R_3 が $アミノ$ 又は C_1-C_1 、 $アルカノイルアミノ$ 、例えばアセチルアミノであり、 R_4 が C_1-C_1 、 $アルキル$ 、例えば、メチル又はイソプロピルであり、そして R_5 が C_1-C_1 、 $アルキル$ 、例えば、ブチル、 C_1-C_1 、 $アルコキシ$ - C_1-C_1 、 $アルキル$ 、例えば、プロピルオキシメチル、 C_1-C_1 、 $アルコキシカルボニルビベラジノ$ - C_1-C_1 、 $アルキル$ 、例えば、2-(1-メトキシカルボニルビベリジン-4-イル)エチル、ピロリジノ- C_1-C_1 、 $アルキル$ 、例えば、ピロリジノメチル、 $N'-C_1-C_1$ 、 $アルキルビベラジノ$ - C_1-C_1 、 $アルキル$ 、例えば、 $N'-メチルビベラジノメチル$ 、 $N'-C_1-C_1$ 、 $アルコキシカルボニルビベラジノ$ - C_1-C_1 、 $アルキル$ 、例えば、 $N'-メトキシカルボニルビベラジノメチル$ 、又は $N'-C_1-C_1$ 、 $アルカノイルビベラジノ$ - C_1-C_1 、 $アルキル$ 、例えば、 $N'-アセチルビベラジノメチル$ 、モルホリノ- C_1-C_1 、 $アルキル$ 、例えば、2-モルホリノエチル又は3-モルホリノプロピル、チオモルホリノ- C_1-C_1 、 $アルキル$ 、例えば、2-チオモルホリノエチル、モルホリノカルボニル- C_1-C_1 、 $アルキル$ 、例えば、2-モルホリノカルボニルエチル、カルバモイル- C_1-C_1 、 $アルキル$ 、例えば、3-カルバモイルプロピル又は2-カルバモイル-2-メチル-エチル、 C_1-C_1 、 $アルキルカルバモイル$ - C_1-C_1 、 $アルキル$ 、例えば、2-メチルカルバモイル-2-メチル-エチル、ジ- C_1-C_1 、 $アルキルカルバモイル$ - C_1-C_1 、 $アルキル$ 、例えば、2-ジメチルカルバモイルエチル、ビベリジノカルボニル- C_1-C_1 、 $アルキル$ 、例えば、ビベリジノカルボニルメチル、ビベラジノカルボニル- C_1-C_1 、 $アルキル$ 、 $N'-C_1-C_1$ 、 $アルキルビベラジノカルボニル$ - C_1-C_1 、 $アルキル$ 、 $N'-C_1-C_1$ 、 $アルカノイルビベラジノカルボニル$ - C_1-C_1 、 $アルキル$ 、例えば、 $N'-アセチルビベラジノカルボニルメチル$ 、 $N'-C_1-C_1$ 、 $アルキルビベラジノカルボニル$ - C_1-C_1 、 $アルキル$ 、例えば、 $N'-メチルビベラジノカルボニルメチル$ 又はモルホリ

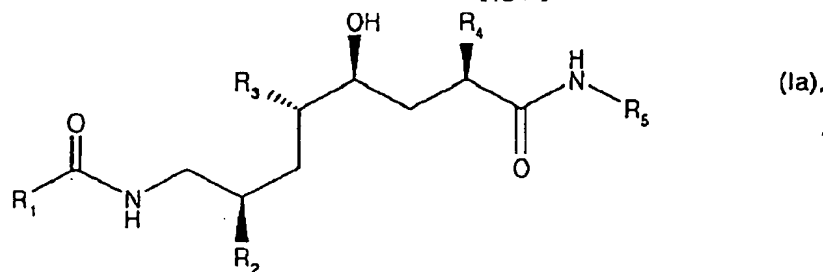
75

ノカルボニル- C_1 - C 、アルキル、例えば、2-モル
ホリノカルボニルエチルである、化合物及びその塩に関
する。

76

*【0209】本発明は式 I の化合物のうちでとりわけ、
次式 Ia の化合物

【化7】



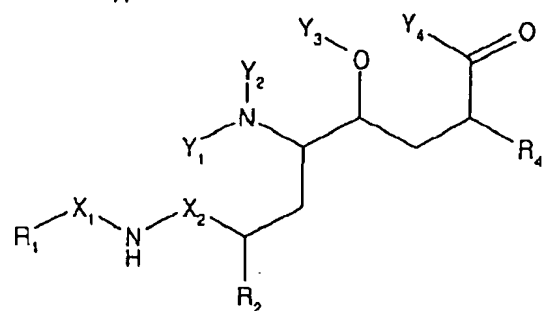
(式中、 R_1 は2- R_A -4- R_C -フェニル基、2- R_A -
 R_A -ピリジン-3-イル基又は3- R_A -ピリジン-
2-イル基であり、 R_A は C_1 - C 、アルコキシ- C_1 -
 C 、アルキル、例えば、プロピルオキシメチル、モル
ホリノ- C_1 - C 、アルキル、例えば、2-モルホリノ
エチル又は3-モルホリノプロピル、 C_1 - C 、アルカ
ノイルピペラジノ- C_1 - C 、アルキル、例えば、 N' -
アセチルピペラジノメチル、 C_1 - C 、アルコキシ、
例えば、プロピルオキシ、 C_1 - C 、アルコキシ- C_1 -
 C 、アルコキシ、例えば、2-メトキシエトキシ、3-
メトキシプロピルオキシ、4-メトキシブチルオキシ
又は5-メトキシペンチルオキシ、 C_1 - C 、アルコキ
シ- C_1 - C 、アルケニルオキシ、例えば、4-メトキ
シ-ブト-2-エニルオキシ、 C_1 - C 、アルコキシ-
 C_1 - C 、アルコキシ- C_1 - C 、アルコキシ、例え
ば、2-(メトキシメトキシ)エトキシ又は2-(2-
メトキシエトキシ)エトキシ、アミノ- C_1 - C 、アル
コキシ、例えば、2-アミノエトキシ又は3-アミノブ
ロピルオキシ、ジ- C_1 - C 、アルキルアミノ- C_1 -
 C 、アルコキシ、例えば、3-ジメチルアミノプロピル
オキシ、カルバモイル- C_1 - C 、アルコキシ、例え
ば、2-カルバモイルエトキシ又はカルバモイルであ
り、そして R_C が水素、ジ- C_1 - C 、アルキルアミノ
- C_1 - C 、アルキル、例えば、ジメチルアミノメチ
ル、ピペリジノ- C_1 - C 、アルキル、例えば、ピペリ
ジノメチル、ピロリジノ- C_1 - C 、アルキル、例え
ば、ピロリジノメチル、モルホリノ- C_1 - C 、アルキ
ル、例えば、モルホリノメチル、 C_1 - C 、アルカノイ
ルピペラジノ- C_1 - C 、アルキル、例えば、 N' -ア
セチルピペラジノメチル又は C_1 - C 、アルキルピペラ
ジノ- C_1 - C 、アルキル、例えば、 N' -メチルピペ
ラジノメチル、モルホリノ、 C_1 - C 、アルコキシ、例
えば、メトキシ、モルホリノ- C_1 - C 、アルコキシ、
例えば、2-モルホリノエトキシ又は3-モルホリノブ
ロピルオキシ、モルホリノ- C_1 - C 、アルキルカルバ
モイル- C_1 - C 、アルコキシ、例えば、2-モルホリ
ノエチルカルバモイルメトキシ、ピペリジノ- C_1 - C

、アルコキシ、例えば、2-ピペリジノエトキシ、カル
ボキシ、カルバモイル、 C_1 - C 、アルキルカルバモイ
ル、例えばメチルカルバモイル、カルボキシ- C_1 - C
、アルコキシ、例えば、カルボキシメトキシ、ジ- C_1 -
 C 、アルキルアミノ- C_1 - C 、アルコキシ、例え
ば、3-ジメチルアミノプロピルオキシ、 C_1 - C 、アル
キルカルバモイル- C_1 - C 、アルコキシ、例えば、
ブチルカルバモイルメトキシ、又はテトラゾリル- C_1 -
 C 、アルコキシ、例えば、テトラゾル-5-イルメト
キシであり、 X_1 はカルボニルであり、そして X_2 はメ
チレンであり、 R_2 及び R_3 は互いに独立して C_1 - C
、アルキル、例えば、メチル又はイソプロピルであり、
 R_3 はアミノであり、そして R_4 は C_1 - C 、アルキ
ル、例えば、ブチル、モルホリノ- C_1 - C 、アルキ
ル、例えば、2-モルホリノエチル又は3-モルホリブ
ロピル、チオモルホリノ- C_1 - C 、アルキル、例えば、
2-チオチルノエチル、モルホリノカルボニル- C_1 -
 C 、アルキル、例えば、2-モルホリノカルボニルエチ
ル、カルバモイル- C_1 - C 、アルキル、例えば、3-
カルバモイルプロピル又は2-カルバモイル-2-メチ
ル-エチル、 C_1 - C 、アルキルカルバモイル- C_1 -
 C 、アルキル、例えば、2-メチルカルバモイル-2-
メチル-エチル、ジ- C_1 - C 、アルキルカルバモイ
ル- C_1 - C 、アルキル、例えば、2-ジメチルカルバモ
イルエチル、 N' - C_1 - C 、アルキルピペラジノ- C_1 -
 C 、アルキル、例えば、 N' -メチルピペラジノメ
チル、 N' - C_1 - C 、アルコキシカルボニルピペラジ
ノ- C_1 - C 、アルキル、例えば、 N' -メトキシカル
ボニルピペラジノメチル、又は N' - C_1 - C 、アルカ
ノイルピペラジノ- C_1 - C 、アルキル、例えば、 N' -
アセチルピペラジノメチルである) 及びその塩、特に
その薬理学的に許容される塩に関する。

【0210】式 I の化合物の調製のための本発明に係る
方法は以下の通りである：

a) 次式 II の化合物

【化8】



(II).

(式中、 Y_1 は低級アルキル、低級アルカノイル又はアミノ保護基であり、 Y_2 は水素であるか、又は Y_1 と一緒になって二価の連結基となっており、 Y_3 は水素、ヒドロキシ保護基であるか、又は Y_2 と一緒になって二価の連結基となっているか、又は Y_4 と一緒になって直結合となっており、 Y_4 は遊離もしくは反応性のエーテル化もしくはエステル化ヒドロキシであるか、又は Y_1 と一緒になって直結合となっており、そして R_1 、 R_2 、*

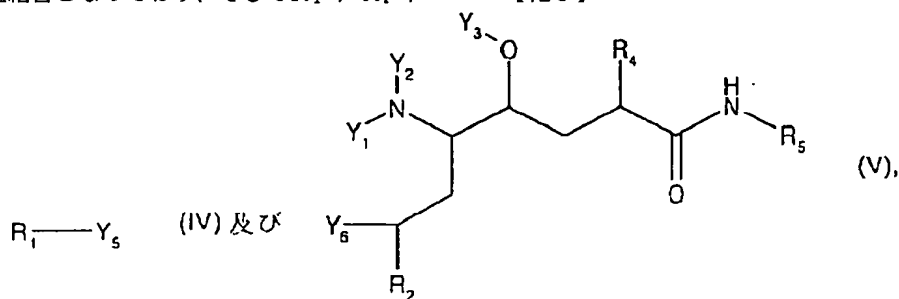
* R_3 、 R_4 、 R_5 、 X_1 及び X_2 は前記式 I について定義した通りである) を次式 III のアミン



(式中、 R_3 は式 I について定義した通りである) と反応させてアミド結合を形成させ、そして存在する全ての保護基を外すか、又は

b) 次式 IV 及び V の化合物

【化 9】



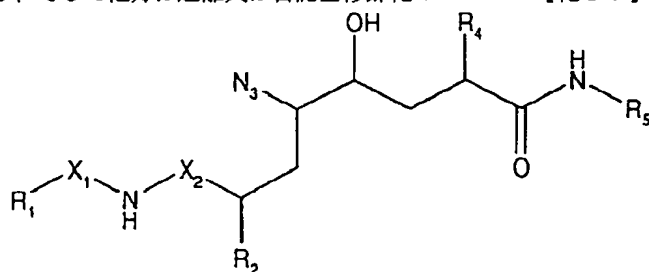
(V).

(式中、 Y_1 は低級アルキル、低級アルカノイル又はアミノ保護基であり、 Y_2 は水素であるか、又は Y_1 と一緒になって二価の保護基となっており、 Y_3 は水素、ヒドロキシ保護基であるか又は Y_2 と一緒になって二価の保護基となっており、基 Y_4 及び Y_5 の一方はアミノメチル基であり、そして他方は遊離又は官能基修飾化カル※

※ボキシ基であり、そして R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 は式 I について定義した通りである) を互いと縮合させ、そして存在している全ての保護基を外すか、又は

c) R_4 がアミノである式 I の化合物の製造のため、式 VI の化合物

【化 10】



(VI).

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 X_1 及び X_2 は式 I について定義した通りであり、そして Y_1 は水素又はヒドロキシ保護基である) において、そのアジド基をアミノに還元させ、次いで縮合させ、そして存在している全ての保護基を外し；そして各ケースにおいて、所望するならば、上記の工程のいずれかにより得られる少なくとも一の塩形成基を有する式 I の化合物をその塩に変換せ

しめるか、又は得られる塩を遊離化合物もしくは別の塩に変換せしめるか、及び／又は得られうる異性体の混合物を分別せしめるか、及び／又は式 I の化合物を別の式 I の化合物に変換せしめること；を含んで成る方法。

【0211】出発物質中の官能基であって、その反応が避けられるべきもの、特にカルボキシ、アミノ、ヒドロキシ及び／又はメルカプト基は、特に、ペプチド化合物

の合成において、そしてまた、セファロスポリン及びペニシリン並びに核酸誘導体及び糖類の合成において、慣習的に使用されるような保護基により保護する。これらの保護基は、既にその前駆体として存在してもよいし、そして不所望の副反応、例えば、アシル化、エーテル化、エステル化、酸化、ソリボリス等に対し、問題の官能基を保護することを意図されている。特定の場合においては、保護基は、反応が選択的に、例えば立体選択的に進行することを追加的に引き起こす。それらが、簡単に、すなわち不所望の副反応を引き起こすことなく、例えば、ソリボリス、還元、光分解により、そしてまた酵素的に、例えば、生理学的な条件の下でも、除去され得ることが、保護基の特徴である。しかしながら、保護基は最終生成物中に存在してよい。保護官能基により保護されている式 I の化合物は遊離官能基を有する対応の化合物に比べ、何らかの向上した代謝安定性又は薬効特性を有しうる。

【0212】上記のような保護基による官能基の保護、保護基それ自体及びそれらの除去反応は、例えば、標準的な研究、例えば、J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, in Th. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York 1981, in "The Peptides", Volume 3 (E. Gross and J. Meienhofer, eds.), Academic Press, London and New York 1981, in "Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, in H. -D. Jakubke and H. J. Escheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" ("アミノ酸、ペプチド、蛋白質"), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield beach and Basle 1982, and in Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" ("炭水化物の化学: 単糖類及び誘導体"), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974 の中に記載されている。

【0213】アミノ保護基 Y₁ は、例えば、低級アルカノイル以外のアシル基であり、またアリールメチル、低級アルキルチオ、2-アシル-低級アルク-1-エニル又はシリルである。基 Y₁ -N(Y₂)- はアジド基の形態であってもよい。

【0214】低級アルカノイル以外のアシル基は、例えばハロー-低級アルカノイル、例えば、2-ハロー-アセチル、例えば、2-クロロ-、2-ブロモ-、2-ヨード、2, 2, 2-トリフルオロ-もしくは2, 2, 2-トリクロロ-アセチル、置換されていないか又は置換された、例えば、ハロー-、低級アルコキシ-もしくはニトロ-置換されたベンゾイル、例えば、ベンゾイル、4-クロロベンゾイル、4-メトキシベンゾイル又は4-ニトロベンゾイル、低級アルコキシカルボニル、好ましくは、その低級アルキル基の1-位で枝分かれし、又は1

もしくは2-位で好適に置換されている低級アルコキシカルボニル、例えば、tert-ブトキシカルボニル、1, 2もしくは3つのアリール基をもつアリールメトキシカルボニルであって、アリールが置換されていないか又は例えば、低級アルキル、特に、tert-低級アルキル、例えば、tert-ブチル、低級アルコキシ、例えば、メトキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、例えば、塩素、及び/又はニトロにより、モノ-もしくはポリ-置換されたフェニルであるもの、例えば、ベンジロキシカルボニル、4-ニトロベンジロキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル又はジ(4-メトキシフェニル)メトキシカルボニル、アロイルメトキシカルボニルであって、アロイル基が好ましくは、置換されていないか又は例えば、ハロゲン、例えば、臭素により置換されているベンゾイルであるもの、例えば、フェナシロキシカルボニル、2-ハロー-低級アルコキシカルボニル、例えば、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2-ブロモエトキシカルボニル又は2-ヨードエトキシカルボニル、2-(トリ-置換シリル)-低級アルコキシカルボニル、例えば、2-トリ-低級アルキルシリル-低級アルコキシカルボニル、例えば、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル又は2-(ジ-n-ブチル-メチルシリル)-エトキシカルボニル、又は2-トリアリールシリル-低級アルコキシカルボニル、例えば、2-トリフェニルシリルエトキシカルボニルである。

【0215】アミノ-保護基として使用されることができる2-アシル-低級アルク-1-エニル基においては、アシルは、例えば、低級アルカンカルボン酸の又は置換されていないか又は例えば、低級アルキル、例えば、メチル又はtert-ブチル、低級アルコキシ、例えば、メトキシ、ハロゲン、例えば、塩素、及び/又はニトロにより置換された安息香酸の、又は特に炭酸のセミエステル、例えば、炭酸の低級アルキルセミエステルの、それに対応する基である。対応する保護基は、特に、1-低級アルカノイル-低級アルク-1-エン-2-イル、例えば、1-低級アルカノイルブプロ-1-エン-2-イル、例えば、1-アセチルブプロ-1-エン-2-イル、又は低級アルコキシカルボニル-低級アルク-1-エン-2-イル、例えば、低級アルコキシカルボニルブプロ-1-エン-2-イル、例えば、1-エトキシカルボニルブプロ-1-エン-2-イルである。

【0216】シリルアミノ基は、例えば、トリ-低級アルキルシリルアミノ基、例えば、トリメチルシリルアミノである。このシリルアミノ基の珪素原子は、ただ2つの低級アルキル基、例えば、メチル基により、及び式 I の第二分子のアミノ基又はカルボキシ基により、置換されてもよい。このような保護基をもつ化合物は、例えば、シリル化剤として、その対応するクロロシラン、例えば、ジメチルクロロシランを使用して合成されること

ができる。

【0217】アミノ基はプロトン化形態への変換によって保護できる。対応のアニオンは、特に強無機酸、例えば硫酸、リン酸又はハロゲン化水素酸のそれ、例えば塩素もしくは臭素イオン、又は有機スルホン酸、例えばp-トルエンスルホン酸のそれである。

【0218】好適なアミノ保護基は炭酸半エステルのアシル基、特にtert-ブトキシカルボニルもしくはフルオレニルメトキシカルボニル、置換化もしくは未置換のベンジルオキシカルボニル、例えば、4-ニトロベン

ジルオキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル、2-ハロゲン-低級アルコキシカルボニル、例えば2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、そして更にはトリチル又はホルミルである。

【0219】ヒドロキシの保護基は、アセチル基、例えば、置換されていないか又はハロゲン、例えば塩素により置換された低級アルカノイル、例えば、アセチル又は2, 2, 2-ジクロロアセチルにより、あるいは特に、保護アミノ基のために記載した炭酸のセミエステルのアシル基により、保護されることができる。好ましいヒドロキシ-保護基は、例えば、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル又はトリフェニルメトキシカルボニルである。ヒドロキシル基は、トリ-低級アルキルシリル、例えば、トリメチルシリル、トリイソプロピルシリル又はtert-ブチルジメチルシリルにより、難なく除去できるエーテル化する基、例えば、アルキル基、例えば、tert-低級アルキル、例えば、tert-ブチルにより、オキサーもしくはチア-脂肪族又は-環状脂肪族の、例えば、2-オキサーもしくは2-チア-脂肪族又は-環状脂肪族の炭化水素基、例えば、1-低級アルコキシ-低級アルキル又は1-低級アルキルチオ-低級アルキル、例えば、メトキシメチル、1-メトキシエチル、1-エトキシエチル、メチルチオメチル、1-メチルチオエチル又は1-エチルチオエチルにより、又は5から7までの環原子をもつ2-オキサーもしくは2-チア-環状アルキル、例えば、2-テトラヒドロフリール又は2-テトラヒドロピラニル、又は対応するチア類似体により、そしてまた1-フェニル-低級アルキル、例えば、ベンジル、ジフェニルメチル又はトリチルであって、フェニル基が例えば、ハロゲン、例えば、塩素、低級アルコキシ、例えば、メトキシ、及び/又はニトロにより、置換されているものにより保護されてもよい。

【0220】Y、及びY、が一緒になって形成された二価の保護基は、例えば、1又は2個のアルキル基により又はアルキレン基により置換されたメチレン基であり、そして未置換又は置換化アルキリデン、例えば、低級アルキリデン、例えば、イソプロピリデン、シクロアルキリデン、例えば、シクロヘキシリデンであり、更にはカ

ルボニル又はベンジリデンである。

【0221】変法a)：式IIの出発材料中のY、が反応性エーテル化又はエステル化ヒドロキシであるなら、末端基-(=O)-Y、は反応性官能基修飾カルボン酸基であり、そして例えば、活性化エステル又は無水物の形態である。この反応性酸誘導体はその場で形成してもよい。

【0222】式IIの活性化エステルは、特に、例えば、そのビニルエステル型のそのエステル化基の連結炭素原子で不飽和のエステルであって、例えば、ビニルエステル（例えば、対応するエステルと酢酸ビニルとのエステル転移により得られる；活性化ビニルエステル法）、カルバモイルエステル（例えば、その対応する酸をイソキサゾリウム試薬により処理することにより得られる；

1, 2-オキサゾリウム又はWoodward法）、又は1-低級アルコキシビニルエステル（例えば、その対応する酸を低級アルコシアセチレンにより処理することにより得られる；エトキシ-アセチレン法）、又はアミノ型のエステル、例えば、N, N'-ジ置換アミノエステル（例えば、その対応する酸を、好適なN, N'-ジ置換カルボジイミド、例えば、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドにより処理することにより得られる；カルボジイミド法）、又はN, N'-ジ置換アミノエステル（例えば、その対応する酸を、好適なN, N'-ジ置換シアナミドにより処理することにより得られる；シアナミド法）、好適なアリールエステル、特に、求電子置換により置換されたフェニルエステル（例えば、その対応する酸を、好適に置換されたフェノール、例えば、4-ニトロフェノール、4-メチルスルホニルフェノール、2, 4, 5-トリクロロフェノール、2, 3, 4, 5, 6-ペンタクロロフェノール又は4-フェニルジアゾフェノールにより、縮合剤、例えば、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドの存在中で、処理することにより得られる；活性化アリールエステル法）、シアノメチルエステル（例えば、その対応する酸を、塩基の存在中で、クロロアセトニトリルにより処理することにより得られる；シアノメチルエステル法）、チオエステル、特に、置換されていないか又は置換された、例えば、ニトロ-置換されたフェニルチオエステル（例えば、その対応する酸を、置換されていないか又は置換された、例えば、ニトロ-置換されたチオフェノールにより処理することにより、とりわけその無水物又はカルボジイミド法により得られる；活性化チオールエステル法）、又は特に、アミノもしくはアミド・エステル（例えば、その対応する酸を、N-ヒドロキシアミノもしくはN-ヒドロキシアミド化合物、例えば、N-ヒドロキシスクシニミド、N-ヒドロキシベリジン、N-ヒドロキシフターリミド、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボン酸イミド、1-ヒドロキシ-ベンゾチアゾール又は3-ヒドロキシ-3,

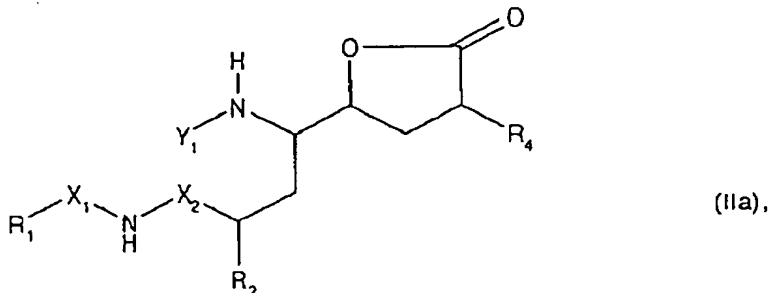
4-ジヒドロ-1, 2, 3-ベンゾトリアジン-4-オンにより処理することにより、例えば、無水物又はカルボジイミド法により得られる；活性化N-ヒドロキシエステル法）である。内部エステル、例えば、 γ -ラクトンも使用されることができる。

【0223】内部エステル、特に γ -ラクトン、即ち、Y、及びY₁、が一緒になって直結合を成している式IIの化合物の縮合は好都合には塩基性縮合剤、好ましくは2-ヒドロキシピリジンの存在下において高温で行う。この変異法は立体障害型アミンとの反応によって極めて適切である。

【0224】式IIの酸の無水物は、その酸の、対称の又は好ましくは混合された無水物であって、例えば、無機酸の無水物、例えば、酸ハライド、特に、酸クロライド（例えば、その対応する酸を、塩化チオニル、5塩化リン又はオギザリル・クロライドにより処理することにより得られる；酸クロライド法）、アジド（例えば、その対応する酸エステルから、その対応するヒドラジドを介して、亜硝酸によりそれら进行处理することにより得ることができる；アジド法）、炭酸セミエステルによる無水物、例えば、炭酸低級アルキルセミエステル（例えば、その対応する酸を、クロロ酸低級アルキルエステルにより又は1-低級アルコキシカルボニル-2-低級アルコキシ-1, 2-ジヒドロキノリンにより処理することにより得られる；混合O-アルキル炭酸無水物法）、又はジハロゲン化、特にジクロロ化されたリン酸による*

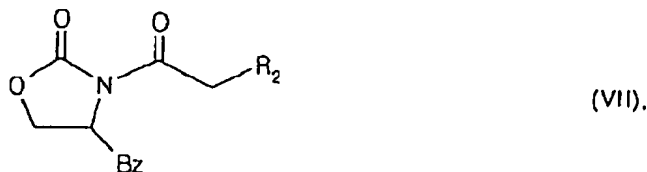
*無水物（例えば、その対応する酸を、リン・オキシクロライドにより処理することにより得られる；リン・オキシクロライド法）、他のリン酸誘導体による無水物（例えば、フェニル-N-フェニルホスホロアミドクロリデートもしくはビス（2-オキソ-3-オキサゾリジニル）-ホスホニン酸クロライドにより得られたもの）又は亜リン酸誘導体による無水物、又は有機酸による無水物、例えば、有機カルボン酸による混合無水物（例えば、その対応する酸を、置換されていないか又は置換された低級アルカン-もしくはフェニル-低級アルカン-カルボン酸ハライド、例えば、フェニルアセチルクロライド、ピヴァル酸クロライド又はトリフルオロ酢酸クロライドにより処理することにより得られる；混合カルボン酸無水物法）又は有機スルホン酸による混合無水物（例えば、その対応する酸の塩、例えば、アルカリ金属塩を、好適な有機スルホン酸ハライド、例えば、低級アルカン-もしくはアリール-例えば、メタン-もしくはp-トルエンスルホン酸クロライドにより処理することにより得られる；混合スルホン酸無水物法）並びに対称無水物（例えば、その対応する酸をカルボジイミド又は1-ジエチルアミノプロピンの存在中で縮合することにより得られる；対称無水物法）である。

【0225】式IIの出発材料を調製するのにいくつかの方法を利用することができる。例えば、式IIaの化合物【化11】



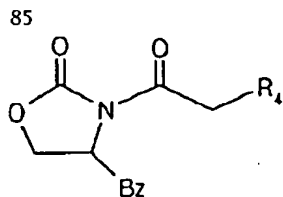
（式中、X₁ はメチレン、X₂ はカルボニル、そしてY₁ はアミノ保護基、特にtert-ブチルオキシカルボニルである）は、例えば、E-1, 4-ジプロモブト-※

※ 2-エンをまず式VII の化合物【化12】



と反応させ、次いで式VIIIの化合物

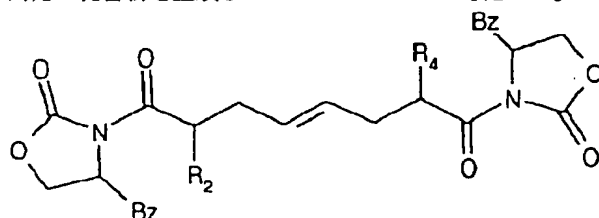
【化13】



(VIII)

と反応させて式IXの対応の化合物を生成し

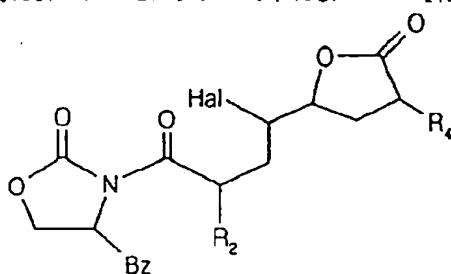
* * 【化14】



(IX).

その化合物を、例えば、慣用のハロゲン化剤、例えば、
元素ハロゲン、特に臭素又はヨウ素、又は好ましくはN
-ハロスクシニミド、特にN-ブロモスクシニミドによ※

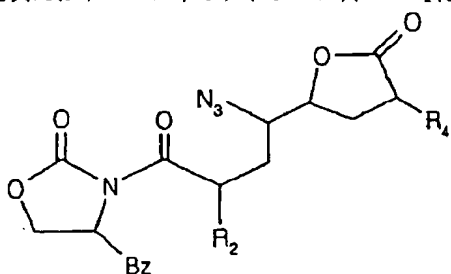
※る1, 2-ジメトキシエタン (DME) の中での処理に
より対応の式Xの化合物
【化15】



(X).

(式中、Hal はハロゲンである) に変換させ、R₂ 及
びR₄ を中心に所望の異性体を分け、そしてその異性体
においてハロゲン原子を例えばトルエン中のテトラベン★

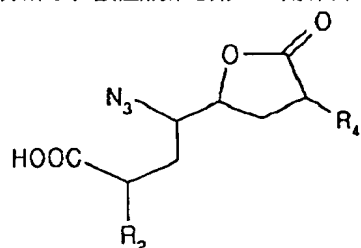
★ジルアンモニウムアジドによる処理によってアジドに置
き換え、そして得られる式XIの化合物
【化16】



(XI).

(式中、R₂ 及びR₄ は前記の通りであり、そしてB₂
はベンジルである) において、その4-ベンジル-2-
オキソ-オキサゾリジン-1-イルカルボニル基を選択
的にカルボキシ基に加水分解し、酸性触媒を用いて開環☆

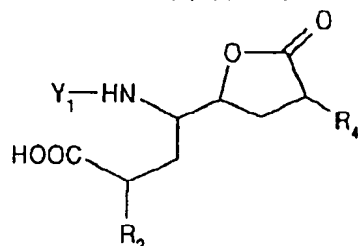
☆していることのあるラクトン環を開環し；得られる式X
IIの化合物
【化17】



(XII).

87

においてアジド基を慣用の方法で、例えば水素・オン・パラジウム・オン・カーボンを用いてアミノに還元し、過渡的にそのアミノ基を、アミノ保護基 Y_1 、例えば、*tert*-ブチルオキシカルボニルにより、例えば、ジ*



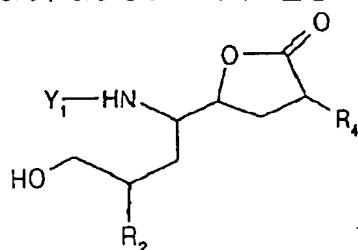
(XIII)

を慣用の方法で、例えば以下の変法c)に記載の如く、式IVの化合物

$R_1 - Y_1$ (IV)

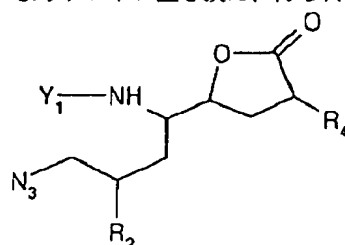
(式中、 Y_1 はアミノメチルである)と縮合するにより得られる。

【0226】Xがカルボニル、 X_2 がメチレン、そして Y_1 がアミノ保護基、例えば、*tert*-ブチルオキシカルボニルである式IIaの中間体は、上記の通りにして 20 得られる式VIIの化合物より、まずそのカルボキシ基を※



(XIV)

において、その末端ヒドロキシ基を、慣用の方法で、例えば、まずメタンスルホンイルクロリド、次いでアジ化ナトリウムで処理することによりアジドに置き換え、得ら★



(XV)

において、アジド基を例えば上記の慣用の方法で還元し、次いで Y_1 がカルボキシである式IVのカルボン酸との反応により所望の基 R_1 により置換することにより得

88

*-*tert*-ブチルジカーボネートとの反応により保護し、次いで得られる式XIIIの化合物
【化18】

※例えば、クロロギ酸エステルとの反応、それに続く硼水素ナトリウムによる処理によってヒドロキシメチルに還元し、その後そのアジド基を例えばパラジウム・オン・カーボンの存在下で水素を用いてアミノに還元し、形成されたアミノ基をアミノ保護基 Y_1 により、例えば*tert*-ブチルオキシカルボニルにより、例えばジ-*tert*-ブチルジカーボネートとの反応により保護し、そして得られる式XIVの化合物

【化19】

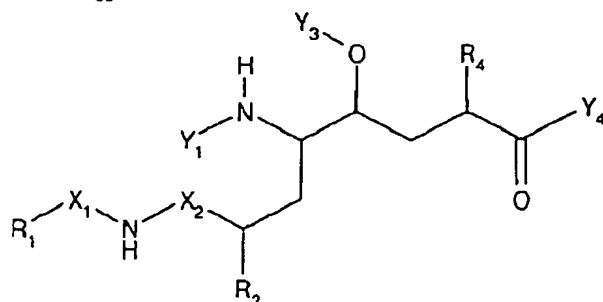
30★得られる式XVの化合物

【化20】

ることができる。

【0227】式IIbの出発材料

【化21】



(IIb),

(式中、 Y_1 はアミノ保護基、特に *tert*-ブチルオキシカルボニル、 Y_2 はヒドロキシ保護基、例えばトリ-低級アルキルシリル、 Y_3 はヒドロキシ、 X_1 はカルボニル、そして X_2 はメチレンである) は式 XV のアジドから、例えばアルカリ金属水酸化物、例えば水酸化リチウムによる処理、それに続く *tert*-ブチル (ジメチル) シリルクロリドとの反応、その後のそのアジド基のアミノへの慣用の還元、そして最後に式 IV の化合物 R_1-Y_1 、
(IV)

(式中、 Y_1 は遊離又は反応性官能基修飾化カルボキシである) との反応により調製できる。

【0228】変法 b) : 式 IV 及び V の出発材料における遊離又は官能基修飾化カルボキシ Y_1 及び Y_2 はそれぞれ、例えば、遊離カルボキシ、又はエステルもしくは無水形態において存在しているカルボキシである。その反応性誘導体はその場で形成してもよい。

【0229】 Y_1 及び Y_2 がそれぞれカルボキシである式 IV 及び V の酸のエステルは、例えば、その脂肪族、芳香脂肪族又は芳香族エステル、例えば、低級アルキルエステル又はフェニル-低級アルキルエステルであって、未置換であるか又はそのフェニル成分において、例えば、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン及び/又はニトロにより置換されているエステル、又はフェニルエステルであって、未置換であるか、又は例えば、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン及び/又はニトロにより置換されているエステルである。活性化エステルも適当である。適切な活性化エステルは、特に、例えば、そのビニルエステル型のそのエステル化基の連結炭素原子で不飽和のエステルであって、例えば、ビニルエステル (例えば、対応するエステルと酢酸ビニルとのエステル転移により得られる; 活性化ビニルエステル法)、カルバモイルエステル (例えば、その対応する酸をイソキサゾリウム試薬により処理することにより得られる; 1, 2-オキサゾリウム又は Woodward 法)、又は 1-低級アルコキシビニルエステル (例えば、その対応する酸を低級アルコキシアセチレンにより処理することにより得られる; エトキシ-アセチレン法)、又はアミノ型のエステル、例えば、 N, N' -ジ置換アミノエステル (例えば、その対応する酸を、好適な N, N' -ジ置換カルボジイミド、例えば、 $N,$

N' -ジシクロヘキシルカルボジイミドにより処理することにより得られる; カルボジイミド法)、又は N, N' -ジ置換アミノエステル (例えば、その対応する酸を、好適な N, N' -ジ置換シアナミドにより処理することにより得られる; シアナミド法)、好適なアリールエステル、特に、求電子置換により置換されたフェニルエステル (例えば、その対応する酸を、好適に置換されたフェノール、例えば、4-ニトロフェノール、4-メチルスルホンフェノール、2, 4, 5-トリクロロフェノール、2, 3, 4, 5, 6-ペンタクロロフェノール又は 4-フェニルジアゾフェノールにより、縮合剤、例えば、 N, N' -ジシクロヘキシルカルボジイミドの存在中で、処理することにより得られる; 活性化アリールエステル法)、シアノメチルエステル (例えば、その対応する酸を、塩基の存在中で、クロロアセトニトリルにより処理することにより得られる; シアノメチルエステル法)、チオエステル、特に、置換されていないか又は置換された、例えば、ニトロ-置換されたフェニルチオエステル (例えば、その対応する酸を、置換されていないか又は置換された、例えば、ニトロ-置換されたチオフェノールにより処理することにより、とりわけその無水物又はカルボジイミド法により得られる; 活性化チオールエステル法)、又は特に、アミノもしくはアミド-エステル (例えば、その対応する酸を、 N -ヒドロキシアミノもしくは N -ヒドロキシアミド化合物、例えば、 N -ヒドロキシスクシニミド、 N -ヒドロキシピペリジン、 N -ヒドロキシフターリミド、 N -ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボン酸イミド、1-ヒドロキシ-ベンゾチアゾール又は 3-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-1, 2, 3-ベンゾトリアジン-4-オンにより処理することにより、例えば、無水物又はカルボジイミド法により得られる; 活性化 N -ヒドロキシエステル法) である。

【0230】 Y_1 及び Y_2 がそれぞれカルボキシである式 IV 及び V の酸の無水物は、その酸の、対称の又は好ましくは混合された無水物であって、例えば、無機酸の無水物、例えば、酸ハライド、特に、酸クロライド (例えば、その対応する酸を、塩化チオニル、5 塩化リン又はオギザリル-クロライドにより処理することにより得られる; 酸クロライド法)、アジド (例えば、その対応す

る酸エステルから、その対応するヒドラジドを介して、亜硝酸によりそれら进行处理することにより得ることができる；アジド法）、炭酸セミエステルによる無水物、例えば、炭酸低級アルキルセミエステル（例えば、その対応する酸を、クロロギ酸低級アルキルエステルにより又は1-低級アルコキシカルボニル-2-低級アルコキシ-1, 2-ジヒドロキノリンにより処理することにより得られる；混合0-アルキル炭酸無水物法）、又はジハロゲン化、特にジクロロ化されたリン酸による無水物（例えば、その対応する酸を、リン・オキシクロライドにより処理することにより得られる；リン・オキシクロライド法）、他のリン酸誘導体による無水物（例えば、フェニル-N-フェニルホスホロアミドクロリデートもしくはビス（2-オキソ-3-オキサゾリジニル）-ホスホニン酸クロリドにより得られたもの）又は亜リン酸誘導体による無水物、又は有機酸による無水物、例えば、有機カルボン酸による混合無水物（例えば、その対応する酸を、置換されていないか又は置換された低級アルカン-もしくはフェニル-低級アルカン-カルボン酸ハライド、例えば、フェニルアセチルクロライド、ピヴ

ァル酸クロライド又はトリフルオロ酢酸クロライドにより処理することにより得られる；混合カルボン酸無水物法）又は有機スルホン酸による混合無水物（例えば、その対応する酸の塩、例えば、アルカリ金属塩を、好適な有機スルホン酸ハライド、例えば、低級アルカン-もしくはアリール-例えば、メタン-もしくはp-トルエン-スルホン酸クロライドにより処理することにより得られる；混合スルホン酸無水物法）並びに対称無水物（例えば、その対応する酸をカルボジイミド又は1-ジエチルアミノプロピンの存在中で縮合することにより得られる；対称無水物法）である。

【0231】式IVとVの化合物の縮合はそれ自体既知の方法、例えば、標準的な研究、例えば、“Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie”, 4th edition, Volume 15/11 (1974), Volume IX (1955) Volume E11 (1985), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, “The Peptides” (E. Gross and J. Meienhofer, eds.), Volumes 1 and 2, Academic Press, London and New York, 1979/1980, or M. Bodansky, “Principles of Peptide Synthesis”, Springer-Verlag, Berlin 1984. の中に記載されている。

【0232】遊離のカルボン酸又はアルコールと対応のアミンとの縮合は、好ましくは慣習的な縮合剤の存在中で行われることができる。慣習的な縮合剤は、例えば、カルボジイミド、例えば、ジエチル-, ジブロビル-, N-エチル-N'- (3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド又は特にジシクロヘキシルカルボジイミド、また好適なカルボニル化合物、例えば、カルボニルイミダゾール、1, 2-オキサゾリウム化合物、例え

ば、2-エチル-5-フェニル-1, 2-オキサゾリウ

ム3'-スルホネート及び2-tert-ブチル-5-メチルイソキサゾリウム・パークロレート、又は好適なアシルアミノ化合物、例えば、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1, 2, -ジヒドロキノリン、N, N, N', N'-テトラアルキルウロニウム化合物、例えば、0-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウム・ヘキサフルオロヒスフェート、また活性化リン酸誘導体、例えば、ジフェニルホスホリル・アジド、ジエチルホスホリル・シアニド、フェニル-N-フェニルホスホロアミドクロリデート、ビス（2-オキソ-3-オキサゾリジニル）ホスフィン酸クロライド又は1-ベンゾトリアゾールオキシトリリス（ジメチルアミノ）-ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェートである。

【0233】所望により、有機塩基、例えば、かさばる基をもつトリ-低級アルキルアミン、例えば、エチル・ジイソプロピルアミン及び/又は複素環塩基、例えば、ビリジン、4-ジメチルアミノビリジン又は好ましくはN-メチルモルフォリンが添加される。

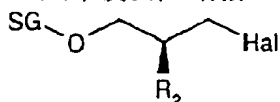
【0234】活性化エステル、反応性無水物又は反応性環状アミドと、その対応するアミンとの縮合は、慣習的に、有機塩基、例えば、簡単なトリ-低級アルキルアミン、例えば、トリエチルアミン又はトリブチルアミン、又は先に記載した有機塩基の中の1つの存在中で行われる。所望するなら、遊離カルボン酸について記載した縮合剤も更に利用できよう。

【0235】酸無水物とアミンとの縮合は、例えば、無機炭カーボート、例えば、アルカリ金属炭酸塩又は炭酸水素のアンモニウム、例えば、ナトリウムもしくはカリウム炭酸塩又は炭酸水素（慣習的に硫酸塩と一緒にあった）の存在中で、行われることができる。

【0236】カルボン酸クロリド、例えば、式IIの酸から得られたクロロ炭酸誘導体は、その対応するアミンと、好ましくは、有機アミン、例えば、上記のトリ-低級アルキルアミン又は複素環塩基、特に4-ジメチルアミノビリジンの存在中で、適切には、硫化水素の存在中で、縮合される。上記の縮合は、好ましくは、不活性の、非プロトン性の、好ましくは無水の、溶媒又は溶媒混合物中で、例えば、カルボン酸アミド、例えば、ホルムアミド又はジメチルホルムアミド、ハロゲン化炭化水素、例えば、塩化メチレン、4-塩化炭素又はクロロベンゼン、ケトン、例えば、アセトン、環状エーテル、例えば、テトラヒドロフラン、エステル、例えば、酢酸エチル、又はニトリル、例えば、アセトニトリル中で、又はそれらの混合液中で、減少された又は増加された温度で適切なものとして、例えば、約-40℃から約+100℃までの、そしてアリールスルホニルエステルを使用するときは約+100℃から約+200℃までの温度範囲内で、必要ならば不活性ガス雰囲気、例えば、窒素もしくはアルゴン雰囲気の下で、行われることができる。水

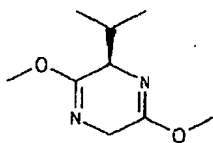
性、例えば、アルコールの、溶媒、例えば、エタノール、又は芳香族溶媒もしくは溶媒混合物、例えば、ベンゼンもしくはトルエンが、使用されてもよい。アルカリ金属ヒドロキシドが塩基として存在するときは、アセトンが適切に添加されてもよい。上記の縮合は、R. Merri field に起源をもち、そして Angew. Chem. 97, 801-812 (1985), Naturwissenschaften 71, 252-258 (1984) 中又は R. A. Houghten, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82, 5131-5135 (1985) 中に記載されている、固相合成として知られた技術に従って行われてもよい。

【0237】式 I の化合物であって X_1 がカルボニル、 X_2 がメチレンそして R_1 が例えば 1-R。-インドル-3-イル基である化合物の調製にとって特に適切な好適な変法において、使用する出発材料は式 IV のカルボン酸であって、シアノホスホン酸ジエステル、例えば、シアノホスホン酸ジエチルエステル又はベンゾトリアゾリルオキシトリス（ジ低級アルキルアミノ）ホスホニウム塩、例えば、1-ベンゾトリアゾリルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウム-ヘキサフルオロホスフェート又はクロリド、及び第三有機アミン、例



（式中、SG はヒドロキシ保護基、例えば、 α -フェニル-低級アルキル、特にベンジルであり、Hal はハロゲンであり、そして R_1 は前記の通りである）を式 XVI*

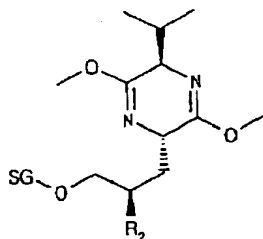
※ I の化合物
【化 23】



(XVII):

と縮合させ、まず得られる式 XVIII の化合物

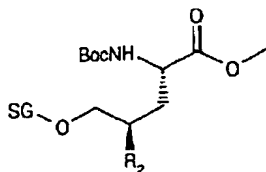
★ ★ 【化 24】



(XVIII)

を慣用の方法で、例えば、希薄塩酸の存在下で加水分解し、次いでその生成物をジ-tert-ブチルジカルボ

☆ ネットと反応させ、得られる式 XIX の化合物
【化 25】



(XIX),

（式中、Boc は tert-ブチルオキシカルボニルで 50 ある）を順に、ジブチルアルミニウム水素化物と、N-

※ えば、トリ-低級アルキルアミン、例えば、トリメチルアミンの存在下で、且つ極性溶媒、例えば、ニトリル、例えば、アセトニトリル、アミド、例えばジメチルホルムアミド、N, N'-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン又はヘキサメチルリン酸トリアミド、尿素、例えば N, N'-ジメチル-N, N'-プロピレニル尿素、低級アルコキシ-低級アルカノール、例えば、ジエチレングリコールモノメチルエーテル中で、ジメチルスルホキシド中で、又は上記の溶媒の混合物中で、又は一種もしくは複数種の上記の溶媒と水との混合物中で、-30℃~100℃、好ましくは 20℃~80℃ の温度で、式 V のアミン成分と反応させるカルボン酸である（尚、保護基に関しては上記の通りとする）。

【0238】式 IV の出発材料は公知であるか、又は式 IV の公知の化合物の生成方法に類似して調製できる。

【0239】 Y_1 がアミノ、 Y_2 が例えば tert-ブチルオキシカルボニル、そして Y_3 及び Y_4 が一緒になって例えばイソプロピリデンとなっている式 V の出発材料は、例えば、公知の方法に従い、式 XVI の化合物

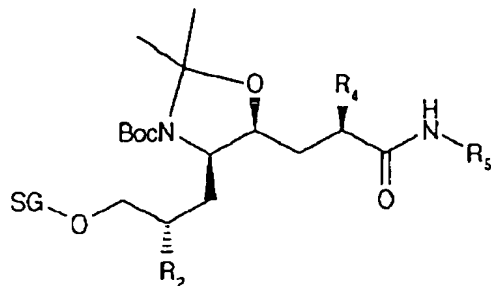
【化 22】

95

R₅ - メタクリルアミドと、ブチリチウムと次いでトリイソプロピルオキシチタンクロリドと反応させ、そして得られる立異異性体混合物の分離後、[Ru₂Cl₂ - (S) - (BINAP)₂]NEt₃ の存在下で水素*

96

* と、そしてジメトキシプロピレンと、そして p-トルエンスルホン酸と反応させ、そして得られる式XXの化合物【化26】



(XX)

において、その保護されたヒドロキシ基 SG-O- を、慣用の方法で、例えば、パラジウム・オン・カーボンの存在下での水素による水素分解脱ベンジル化により、スルホニルハライド、例えばメタンスルホニルクロリドとの反応により、アルカリ金属アジド、例えばアジ化ナトリウムとの更なる反応により、そして再度例えばパラジウム・オン・カーボンの存在下での水素による水素化により、アミノ基へと変換させることにより調製できる。

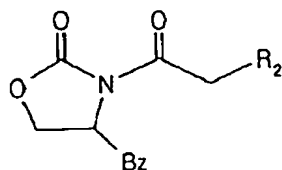
【0240】変法c)：(アジド基の還元)

式VIの出発材料において、反応に関与することを意図しない官能基は方法a)のもとで述べた保護基のいずれかにより保護する。

※【0241】アジド基の還元にとって適当な還元剤は、この方法の反応条件下で任意的に官能基の付いたヒドロキシ基又はアジド基を選択的に、又は式Iの化合物において存在しているアミド基より迅速に還元するものである。

【0242】その還元は好ましくは適当な重金属触媒、例えばラニーニッケル又はプラチナもしくはパラジウム触媒、例えば、プラチナ又はパラジウム・オン・カーボンの存在下で水素により実施する。

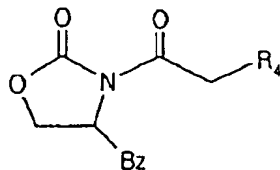
【0243】式VIの中間体は、例えば、E-1, 4-ジプロモブト-2-エンをまず式VIIの化合物【化27】



(VII),

と反応させ、次いで式VIIIの化合物

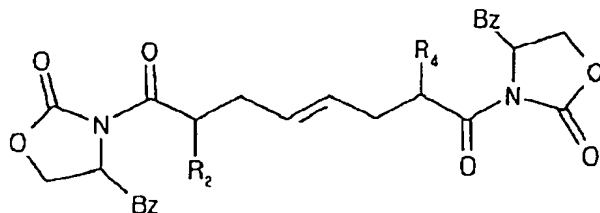
★ ★【化28】



(VIII)

と反応させて対応の式IXの化合物

☆40☆【化29】

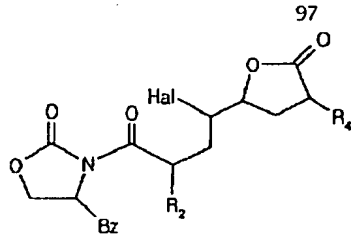


(IX),

を生成し、その化合物を、例えば、慣用のハロゲン化剤、例えば、元素ハロゲン、特に臭素又はヨウ素、又は好ましくはN-ハロースクシニミド、特にN-ブロモス

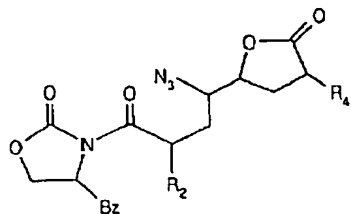
クシニミドによる1, 2-ジメトキシエタン (DME) 中での処理により、対応の式Xの化合物

【化30】

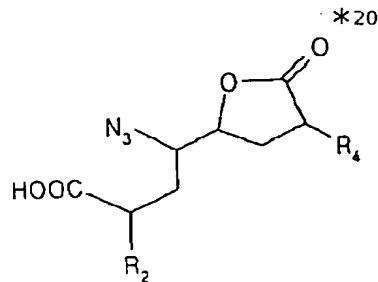


(X)

(式中、Hal はハロゲンである) に変換させ、 R_2 及び R_4 を中心に所望の異性体を分離し、そしてその異性体においてハロゲン原子を、例えば、トルエン中のテトラベンジルアンモニウムアジドによる処理によってアジドに置き換え、そして得られる式 XI の化合物
【化 31】



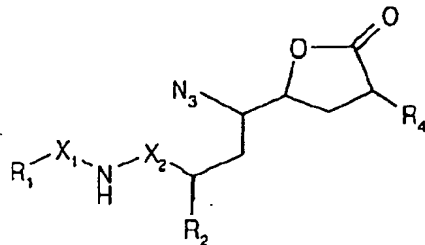
(XI),



(XII),

又はその反応性可能カルボキシ誘導体を、式 IV の化合物 R_1-Y 、
※ 得られる式 XXI の化合物
【化 33】

(式中、 Y はアミノメチルである) と縮合させ、そして



(XXI),

(式中、 X_1 はメチレン、そして X_2 はカルボニルである) を慣用の方法、例えば変法 a) で述べた通りにして式 III のアミン

H_2N-R_3 (III)

(式中、 R_3 は式 I について定義した通りである) と縮合させることにより調製できる。

【0244】 X_1 がカルボニル、そして X_2 がメチレンである式 VI の中間体は、例えば、そのカルボキシ基をアミノメチルに、特に式 IIb の化合物の式 XII の化合物の段階での製造について述べたのと類似の方法で変換することにより調製できる。

* (式中、 R_2 及び R_4 は前記の通りであり、そして Bz はベンジルである) において、その 4-ベンジル-2-オキソ-オキサゾリジン-1-イルカルボニル基を選択的にカルボキシに加水分解し、開環していることのあるラクトン環を酸触媒を用いて閉環し、得られる対応の式 XII の化合物

【化 32】

【0245】式 I の所望の最終生成物の構成要素でない保護基、例えば、カルボキシ、アミノ、及び/又はヒドロキシ保護基の除去は、それ自体既知の方法で、例えば、ソルボリシス、特に加水分解、アルコールシスにより、又は還元、特に水添分解により又は他の化学的還元により、並びに光分解により、所望の段階として又は同時に、酵素法の使用も可能にしながら、行われる。この保護基の除去は、例えば、保護基に関するセクションの中の上記で先に記載された標準的な研究の中に記載されている。

【0246】例えば、保護されたカルボキシ、例えば、

tert-低級アルコキシカルボニル、2-位でトリ置換シリル基により、又は1-位で低級アルコキシにより又は低級アルキルチオにより置換された低級アルコキシカルボニル、置換されていないか又は置換されたジフェニルメトキシカルボニルは、任意に求核化合物、例えば、フェノール又はアニソールの添加により、好適な酸、例えば、ギ酸、塩酸又はトリフルオロ酢酸による処理により遊離のカルボキシに変換されることができる。置換されていないか又は置換されたベンジルオキシカルボニルは、例えば、水添分解により、すなわち、金属水素化触媒、例えば、パラジウム触媒の存在中の水素による処理により、遊離されることができる。さらに、好適な置換ベンジルイオキシカルボニル、例えば、4-ニトロベンジルオキシカルボニルも、還元により、例えば、アルカリ金属ジチオナイト、例えば、ナトリウム・ジチオナイトによる、又は還元金属、例えば亜鉛、還元金属塩、例えば、クロム(II)塩、例えば、塩化クロム(II)による処理により、又は、上記金属と一緒にして活性水素を作ることができる水素-産生剤、例えば、酸、特に好適なカルボン酸、例えば、置換されていないか又は置換された、例えば、ヒドロキシー置換された低級アルカンカルボン酸、例えば、酢酸、ギ酸、グリコール酸、ジフェニルグリコール酸、乳酸、マンデル酸、4-クロロマンデル酸又は酒石酸の存在中で、又はアルコール又はチオールの存在中で、好ましくは水を添加しながら、遊離のカルボキシに変換されることができる。上記の還元金属又は金属塩による処理により、2-ハロ-低級アルコキシカルボニル(適切には、2-ブロモ-低級アルコキシカルボニル基を対応する2-ヨード-低級アルコキシカルボニル基に変換した後)又はアロイルメトキシカルボニルも、遊離のカルボキシに変換されることができる。アロイルメトキシカルボニルは、求核剤、好ましくは塩形成剤、例えば、ネトリウム・チオフェノレート又はヨウ化ナトリウムによる処理によっても解裂されることができる。2-(トリ-置換シリル)-低級アルコキシカルボニル、例えば、2-トリ-低級アルキルシリル-低級アルコキシカルボニルは、フッ素アニオンを産生するフッ化水素酸の塩、例えば、アルカリ金属フルオリド、例えば、フッ化ナトリウムもしくはカリウムによる、適切には、高環状ポリエーテル(“クラウン・エーテル”)の存在中での処理により、又は有機4級塩基のフルオリド、例えば、テトラ-低級アルキルアンモニウム・フルオリド又はテトラブチルアンモニウム・フルオリドによる、aproticな極性溶媒、例えば、ジメチルスルホキシド又はN,N-ジメチルアセトアミドの存在中での処理によっても遊離のカルボキシに変換されることができる。有機シリルオキシカルボニルの形態で保護されたカルボキシ、例えば、トリ-低級アルキルシリルオキシカルボニル、例えば、トリメチルシリルオキシカルボニルは、ソリボリスによる慣習的な

方法で、例えば、水、アルコール又は酸、又はさらに、上記のようなフルオリドによる処理により遊離されることができる。エステル化されたカルボキシも、酵素的に、例えば、エステラーゼ又は好適なペプチダーゼにより遊離されることができる。

【0247】保護化アミノ基は、それ自体既知の、そして、その保護基の性質に従った、様々な方法で、好ましくはソリボリス又は還元により遊離される。2-ハロ-低級アルコキシカルボニルアミノ(適切には、2-ブロモ-低級アルコキシカルボニル基を2-ヨード-低級アルコキシカルボニル基に変換した後)、アロイルメトキシカルボニルアミノ又は4-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノは、例えば、好適な還元剤、例えば、好適なカルボン酸、例えば、水性酢酸の存在中の亜鉛による処理により解裂されることができる。アロイルメトキシカルボニルアミノは、求核剤、好ましくは塩形成剤、例えば、ナトリウム・トリフェノレートによる処理によっても解裂されることができ、そして4-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノは、アルカリ金属ジチオナイト、例えば、ナトリウム・ジチオナイトによる処理によっても解裂されることができる。置換されていないか又は置換されたジフェニルメトキシカルボニルアミノ、tert-低級アルコキシカルボニルアミノ又は2-(トリ-置換シリル)-低級アルコキシカルボニルアミノ、例えば、2-トリ-低級アルキルシリル-低級アルコキシカルボニルアミノは、好適な酸、例えば、ギ酸又はトリフルオロ酢酸による処理により遊離されることができ；置換されていないか又は置換されたベンジルオキシカルボニルアミノは、例えば、水添分解により、すなわち、好適な水添触媒、例えば、パラジウム触媒の存在中の水素による処理により、遊離されることができ；置換されていないか又は置換されたトリアリールメチルアミノ又はホルミルアミノは、例えば、酸、例えば、無機酸、例えば、塩酸、又は有機酸、例えば、ギ酸、酢酸又はトリフルオロ酢酸による処理により、適切には、水の存在中で、遊離されることができ；シリルアミノの形態で保護されたアミノ基は、例えば、加水分解又はアルコリスにより遊離されることができる。

【0248】2-ハロアセチル、例えば、2-クロロアセチルにより保護されたアミノ基は、塩基の存在中のチオウレアによる処理により、又はチオレート、例えば、チオウレアのアルカリ金属チオレートによる処理により、そして次の得られた置換製品のソリボリス、例えば、アルコリス又は加水分解により遊離されることができる。2-(トリ-置換シリル)-低級アルコキシカルボニル、例えば、2-トリ-低級アルキルシリル-低級アルコキシカルボニルにより保護されたアミノ基は、対応する保護カルボキシ基の遊離に係して先に記載したフッ素アニオンを産生するフッ化水素酸の塩による処理によっても遊離のアミノ基に変換されることができ

る。同様に、シリル、例えば、ヘテロ原子、例えば、窒素に直接的に結合したトリメチルシリルは、フッ素イオンを使用して除去されることができる。

【0249】アジド基の形態で保護されたアミノは、例えば、還元により、例えば、水添触媒、例えば、酸化プラチナ、パラジウム又はRaneyニッケルの存在中の水素による水添分解により、メルカプト化合物、例えば、ジチオトレイトール又はメルカプトエタノールを使用した還元により、又は酸、例えば、酢酸の存在中の亜鉛による処理により、遊離のアミノに変換されることができる。触媒水素添加は好ましくは不活性溶媒、例えばハロゲン化炭化水素、例えば塩化メチレン中で、又は更には水又は水と有機溶媒、例えばアルコールもしくはジオキサンとの混合物の中で約20〜25℃で、又は更には冷却もしくは加熱しながら行う。

【0250】好適なアシル基により、トリ-低級アルキルシリル基により又は置換されていないかもしくは置換された1-フェニル-低級アルキルにより保護されたヒドロキシル又はメルカプト基は、対応する保護アミノ基と同様に遊離される。2, 2-ジクロロアセチルにより保護されたヒドロキシル又はメルカプト基は、例えば、塩基性加水分解により遊離され、tert-低級アルキルにより、又は2-オキサーもしくは2-チア-脂肪族の又は2-オキサーもしくは2-チア-環脂肪族の炭化水素により保護されたヒドロキシル又はメルカプトは、酸加水分解により、例えば、無機酸又は強カルボン酸、例えば、トリフルオロ酢酸による処理により遊離される。ビリジルジフェニルメチルにより保護されたメルカプトは、例えば、pH2〜6における水銀(II)を使用して、又は亜鉛/酢酸により又は電気分解還元により遊離されることができ；アセトアミドメチル及びイソブチルアミドメチルにより保護されたメルカプトは、例えば、pH2〜6における水銀(II)との反応により遊離されることができ；2-クロロアセトアミドメチルにより保護されたメルカプトは、例えば、1-ビペリジノチオカルボキシアミドを使用して遊離されることができ；S-エチルチオ、S-tert-ブチルチオ及びS-スルフォは、例えば、チオフエノール、チオグリコール酸、ナトリウム・チオフエノレート又は1, 4-ジチオトレイトールによるチオ分解により遊離されることができ。2価の保護基により、好ましくは、例えば、アルキルによりモノ-もしくはジ-置換されたメチレン基、例えば、低級アルキリデン、例えば、イソプロピリデン、シクロアルキリデン、例えば、シクロヘキシリデン、又はベンジリデンにより共に保護された、2つのヒドロキシ基又は隣接アミノ酸及びヒドロキシ基は、酸ソルボリシスにより、特に、無機酸又は強有機酸の存在中で遊離されることができる。2-ハロー-低級アルコキシカルボニルは、上記の還元金属、例えば、亜鉛、還元金属塩、例えば、クロム(II)塩を使用して、又は硫黄化合物、

例えば、ナトリウム・ジチオナイト又は好ましくは硫化ナトリウム及び硫化炭素により除去される。

【0251】複数の保護官能基が存在するとき、所望により、その保護基は、1つより多い基が、例えば、酸加水分解により、例えば、トリフルオロ酢酸により処理により、又は水素及び水添触媒、例えば、パラジウム・オン・チャーコール触媒を用いて、同時に除去されることができるように選ばれてもよい。反対に、その基は、それらが全て同時に除去されないが、その対応する中間体を得ながら、所望の配列内で除去されるように選ばれてもよい。

【0252】上記の各方法において、出発化合物はその反応条件が許すならその塩として利用してもよい。

【0253】本発明はまた、新規の出発材料及び/又は中間体、並びにその製造方法に関する。特に好適な上記の化合物をもたらす出発物質を使用し、且つそのような反応を選ぶ。官能基が存在する特別な状況において、上記の出発化合物は全て保護基により適宜保護され、そして保護基は適宜、あらゆる反応段階において除去又は導入される。

【0254】この方法に従って得られる式Iの化合物は慣用の方法で別の式Iの化合物に変換することができる。

【0255】例えば、得られる式Iの化合物において遊離又は反応形態において存在しているカルボキシ基をエステル化もしくはアミドするか、又はエステル化もしくはアミド化カルボキシ基を遊離カルボキシ基へと変換してよい。

【0256】式Iの化合物内のカルボキシ基のエステル化又はアミド結合のために、所望により、遊離の酸が使用されることができ、又は遊離の酸が、先に記載した反応性誘導体の中の1つに変換されてもよく、そしてアルコールと、アンモニアと、又は1級もしくは2級アミンと反応されてもよく、又は、エステル化の目的のために、遊離の酸又は反応性の塩、例えば、セシウム塩は、アルコールの反応性誘導体と反応されることができる。例えば、カルボン酸のセシウム塩は、上記アルコールに対応するハライド又はスルホン酸エステルと反応されることができる。このカルボキシ基のエステル化は、他の慣用のアルキル化剤により、例えば、ジアゾメタン、アルキルハライド、スルホン酸エステル、Meerwein塩又は1-置換3-アリアルトリアゼン等により行われることもできる。

【0257】エステル化された又はアミド化カルボキシ基の遊離のカルボキシ基に変換するために、カルボキシ-保護基の除去のために先に記載した方法の中の1つ、又は所望により、慣用の反応条件、例えば、Organikum, 17th 編, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1988の中で記載されたようなものの下でのアルカリ性加水分解を使用することができる。

【0258】この方法に従って得られる式Ⅰの化合物中におけるエステル化カルボキシ基は、アンモニア又は第一もしくは第二アミンによるアミノ分解により未置換又は置換化カルボキシアミド基へと変換することができる。このアミノ分解は、Organikum, 15th 編、VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin (East) 1976 の中で記載された方法の中の1つに従って、行われる。

【0259】式Ⅰの化合物に存在している遊離アミノ基はアルカノイルアミノもしくはアルコキシカルボニルアミノ R_1 へとアシル化、又はモノーもしくはジアルキルアミノ R_1 へとアルキル化できる。このアシル化及びアルキル化は保護基について前記した方法の一つ又はOrganikum, 17 編、VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin (East) 1988 に記載の通りに実施される。

【0260】式Ⅰの化合物において存在している遊離ヒドロキシル基は、例えばヒドロキシル以外の基 R_1 の導入のためにアシル化できる。このアシル化は保護基について上記した方法の一つにより、又はOrganikum, 17 編、VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin (East) 1988 に記載の方法により、アシル化剤を用いて行われる。

【0261】得られる式Ⅰの化合物において、対応のスルホキシド又はスルホン又はスルフィドより調製できる。即ち、チオ基をスルフィニル又はスルホニル基に、又はスルフィニル基をスルホニル基に酸化でき、そしてまたチオモルホリノを S -オキシ-又は S 、 S -ジオキシ-チオモルホリノに酸化できる。

【0262】スルホンに至る酸化はほとんどの慣用の酸化剤を用いて実施できる。式Ⅰの特定の化合物のその他の官能基、例えばアミノ又はヒドロキシル基の存在下でチオ基又はスルフィドの硫員を選択的に酸化する酸化剤、例えば芳香族又は脂肪族過オキシカルボン酸、例えば過オキシ安息香酸、チノ過フタル酸、 m -クロロ過安息香酸、過酢酸、過ギ酸又はトリフルオロ過酢酸を極めて好適に利用される。過オキシカルボン酸による酸化は、この酸化にとって適当な慣用の溶媒、例えばクロロハイドロカーボン、例えば塩化メチレン又はクロロホルム、エーテル、例えばジエチルエーテル、又はエステル、例えばエチルアセテート等の中で、 -780°C 〜室温、例えば -20°C 〜 $+10^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは 0°C で行う。過オキシカルボン酸はその場で、例えば酢酸又はギ酸中の過酸化水素であって酢酸無水物を含むもの、例えば酢酸/酢酸無水物中の30%又は90%の過酸化水素により形成されもする。 -70°C 〜 30°C 、例えば -20°C 〜室温の温度の低級アルカノール/水混合物、例えばメタノール/水又はエタノール/水、又は水性酢酸中のその他のペルオキシ化合物、例えばカリウムペルオキシモノスルフェート、及び更には 0°C 〜 50°C 、例えば

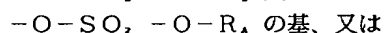
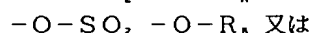
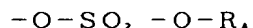
ほぼ室温のメタノール又はメタノール/水混合物中のナトリウムメタペルヨーデートも利用できる。

【0263】所望するなら、対応のチオ化合物又は対応のスルフィドを得るために、得られる式Ⅰの化合物におけるスルホニル基又はスルホン基のエーテル又はテトラヒドロフラン中でのジイソブチルアルミニウム水素化物による還元が可能である。

【0264】また、遊離又はエステル化カルボキシ基をヒドロキシメチルへと、慣用の方法で、例えばジ-軽金属水素化物、例えばリチウムアルミニウム水素化物又はナトリウムボラネートを用いる不活性溶媒、例えばエーテル、例えばテトラヒドロフラン中での還元が可能である。

【0265】式Ⅰの化合物において、ヒドロキシ R_1 、 R_2 及び/又は R_3 を式Ⅰについて上記したエーテル化ヒドロキシ基のいづれかに置き換えることが可能でもある。それは R_1 、 R_2 及び/又は R_3 がヒドロキシである式Ⅰの対応の化合物を、慣用の方法で、例えば、塩基性縮合剤の存在下で、式(e) R_1-Y 、 R_2-Y 及び/又は R_3-Y の化合物(式中、基 R_1 及び R_2 の一方は脂肪族、芳香脂肪族又はヘテロ芳香脂肪族基、例えばアミノ-低級アルコキシ基であって、未置換であるか又は N -低級アルカノイル化されている、 N -モノーもしくは N 、 N -ジ-低級アルキル化されている、又は低級アルキレン、ヒドロキシ-、低級アルコキシ-もしくは低級アルコキシ-低級アルコキシ-低級アルキレンにより、未置換であるかもしくは N' -低級アルカノイル化されている、低級アルコキシカルボニル-もしくは低級アルコキシ-低級アルキル- N' -置換されている、もしくは N' -低級アルキル化されているアザ-低級アルキレンにより、オキサ-低級アルキレンにより、もしくは任意的に S -酸化されているチア-低級アルキレンにより N 、 N -ジ置換されている基；低級アルコキシ、ヒドロキシ-低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ-低級アルコキシ、低級アルコキシ-低級アルコキシ、低級アルコキシ-低級アルコキシ-低級アルコキシ、ポリハロ-低級アルコキシ、シアノ-低級アルコキシ、未置換であるか又は置換されているフェニル-もしくはピリジル-低級アルコキシ、低級アルコキシ-低級アルケニルオキシ、任意的に S -酸化されている低級アルキルチオ-低級アルコキシ、又はアミノ-低級アルコキシであって、未置換であるか又は N -低級アルカノイル化されている、 N -モノーもしくは N 、 N -ジ-低級アルキル化されている、又は低級アルキレン、ヒドロキシ-、低級アルコキシ-もしくは低級アルコキシ-低級アルコキシ-低級アルキレンにより、未置換であるかもしくは N' -低級アルカノイル化されている、低級アルコキシカルボニル-もしくは低級アルコキシ-低級アルキル- N' -置換されている、もしくは N' -低級アルキル化されているアザ-低級アルキレンにより、オキサ-低級

アルキレンにより、もしくは任意的にS-酸化されているチア-低級アルキレンによりN、N-ジ置換されている基であり；そして他方は水素、低級アルキル、カルバモイル、ヒドロキシ、低級アルコキシ又はポリハロー-低級アルコキシであり、R_cは脂肪族、芳香脂肪族、ヘテロ芳香脂肪族又はヘテロアリアル脂肪族基、例えば、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ヒドロキシー-低級アルコキシ、低級アルコキシ-低級アルコキシ、モルホリノー-低級アルキルカルバモイル-低級アルコキシ；アミノ-低級アルコキシ基であって、未置換であるか又はN-低級アルカノイル化されているか、又はN-モノ-もしくはN、N-ジ-低級アルキル化されているか、又は低級アルキレン、ヒドロキシー、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル-もしくは低級アルコキシ-低級アルコキシ-低級アルキレンにより、未置換であるかもしくはN'-低級アルカノイル化されているもしくは低級アルコキシカルボニル-もしくは低級アルコキシ-低級アルキル-N'-置換されているもしくはN'-低級アルキル化されているアザ-低級アルキレンにより、オキサ-低級アルキレンにより、もしくは任意的にS-酸化されているチア-低級アルキレンによりN、N-ジ置換されている基；又は遊離又はアミド化されているカルボキシ、又はカルボキシー-低級アルコキシ基、又はテトラゾリル-低級アルコキシであり、そしてYは反応性エステル化ヒドロキシ、特にヒドロキシであって鉱酸により、硫酸により、又は有機スルホン酸によりエステル化されているヒドロキシ、例えば、ハロゲン、好ましくは塩素、臭素又はヨウ素、次式



低級アルカンスルホニルオキシ、又は未置換であるかもしくは置換されているベンゼンスルホニルオキシ、特にメタン-、エタン-、ベンゼン-、p-トルエン又はp-プロモベンゼン-スルホニルである）と反応させることにより行う。

【0266】この反応は、上述の通り、塩基性縮合剤、例えばアルカリ金属カーボネート、例えば炭酸カリウムの存在下で、不活性溶媒、例えば、低級アルカノール、例えば、メタノール、エタノール、ブタノール、tert-ブタノール又は特にアミルアルコールの中で、好都合には高温で、例えば約40℃～140°の温度域で、必要ならば反応で得られる水の蒸留、例えば共沸蒸留による除去を伴って行う。

【0267】この方法に従って得られる式Iの化合物の塩に関して、例えば塩基、例えばアルカリ金属水酸化物、金属カーボネート又は金属水素カーボネート、又はアンモニア、又はその他の前述した塩形成用塩基で、又

10

20

30

40

は酸、例えば鉱酸、例えば塩酸、又はその他の前述した塩形成用酸での処理により、公知の方法で遊離化合物へと変換することも可能である。

【0268】得られる塩は公知の方法で別の塩に変換することができる。例えば、生成される無機塩が溶けず、その故反応媒体から除去できる適当な溶媒中での別の酸の適当な金属塩、例えばナトリウム、バリウム又は銀塩による処理による酸付加塩；並びに遊離酸の遊離化及び再度塩への変換による塩基性塩。

【0269】その塩を含む式Iの化合物は水和物の形態で、又は結晶化用に使用した溶媒を含みうる形態でも得られうる。

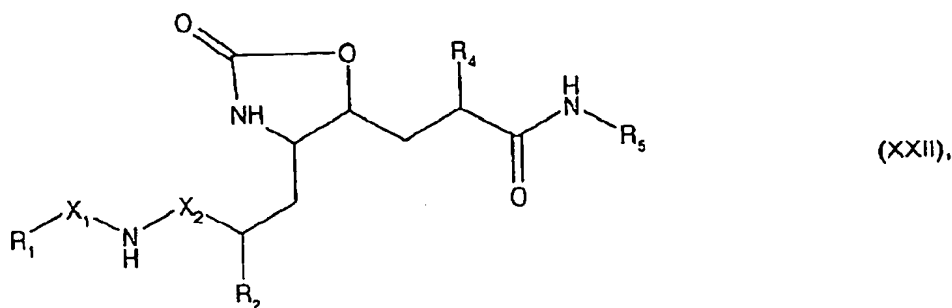
【0270】新規化合物の遊離形態とその塩形態との密接な関係の結果、本明細書で遊離化合物及びその塩について言及するとき、適宜対応の塩及び遊離化合物をも含んで意味する。

【0271】ジアステレオマー及び/又はエナンシオマーの混合物、例えば、ラセミ体混合物である立体異性体は、好適な分割方法によるそれ自体既知の方法で、その対応する異性体に分割されることができる。即ち、ジアステレオマーの混合物は、分別結晶、クロマトグラフィー、溶媒分割等により、個々のジアステレオマーに分割されることができる。ラセミ体は、光学対称体をジアステレオマーに変換した後、例えば、光学活性化化合物、例えば、光学活性酸又は塩基による反応により、光学活性化化合物で覆われたカラム材料上でのクロマトグラフィーにより又は酵素法、例えば、2つのエナンシオマーの中のただ1つを選択的に反応させることにより、分割されることができる。この分割は、出発物質の中の1つの段階でか、又は式Iの化合物によってかのいずれかで行われることができる。

【0272】式Iの化合物における個々のキラル中心に基づく形態は管理された状況で反転されうる。例えば、求核性置換基、例えば、アミノ又はヒドロキシル基を有する非対称性炭素原子の形態は、二段階の求核性置換、任意的に、結合化求核性置換基の適当な離核基への変換及びもとの置換基を導入せしめる試薬との反応後の置換により反転することができ、又はヒドロキシル基を有する炭素原子、例えばR_c、を有する式Iの炭素原子はヨーロッパ特許出願EP-A-0,236,734号と類似の工程による酸化及び還元によって反転されうる。

【0273】ヒドロキシ基の反応性官能基修飾及びその後のヒドロキシによるその置換（形態のもどりが伴う）も好都合である。その目的のためには、式Iにおけるアミノ及びヒドロキシを二価の基、特にカルボニルにより架橋し、次式XXIIの化合を得る

【化34】



これは塩化チオニルによる処理によって再び解裂させ、形態をもどすることができる。

【0274】本発明は、式1の化合物を含んで成る医薬組成物にも関する。

【0275】本発明の医薬として許容される化合物は、例えば、有意な量の無機又は有機の固体又は液体の、医薬として許容される担体と一緒に又は混合されて有効量の活性成分を含んで成る医薬組成物の調製のために使用されることができる。

【0276】本発明の医薬組成物は、経腸的な、例えば、鼻からの、頬からの、直腸からの又は経口的な、又は非経口的な、例えば、筋肉中の又は静脈中の、温血動物（ヒト及び動物）への投与のためのものであって、有効量の活性成分を単独で又は有意な量の医薬として許容される担体と一緒に含んで成るものである。この活性成分の投与量は、温血動物の種、体重、年齢及び個々の状態、個々の薬理動態のデータ、治療されるべき病気及び投与方法に依存する。

【0277】上記の医薬組成物は、約1%から約95%までの、好ましくは約20%から約90%までの活性成分を含んで成る。本発明の医薬組成物は、例えば、単位投与形態で、例えば、アンプル、バイアル、錠剤、糖剤、錠剤又はカプセルの形態で、存在することができる。本発明の医薬組成物は、それ自体既知の方法で、例えば、慣習的な、溶解、凍結乾燥、混合、粒化又は糖剤化の方法により、調製される。

【0278】不活性成分の溶液、そしてまた、懸濁液又は分散液、そして特に等張性の溶液、分散液又は懸濁液を使用することが好ましく、例えば、有効量の活性成分を単独で又は担体、例えば、マニトールと一緒に含んで成る凍結乾燥された組成物の場合には、上記の溶液、分散液又は懸濁液が、使用に先立ち調製されることができる。この医薬組成物は、滅菌されることができ、そして／又は賦形剤、例えば、保存剤、安定剤、湿潤剤及び／又は乳化剤、可溶化剤、浸透圧を調節するための塩及び／又は緩衝液を含んで成ってもよく、そしてそれ自体既知の方法で、例えば、慣習的な溶解又は凍結乾燥法により、調製される。上記の溶液、分散液又は懸濁液は、増粘剤、例えば、ナトリウム・カルボキシメチルセ

ルロース、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルピロリドン又はゼラチンを含んで成ることができる。

【0279】油中の懸濁は、その油成分として、注射目的について慣習的な、植物油、合成油又は半合成油を含んで成る。このような特に液体の脂肪酸エステルとして記載されることができるものは、その酸成分として、8から22までの、特に12から22までの炭素原子をもつ、長鎖脂肪酸、例えば、ラウリン酸、トリデシル酸、ミリスチン酸、ペンタデシル酸、パルミチン酸、マルガリン酸、ステアリン酸、アラキドン酸、ペヘニン酸又は対応する不飽和酸、例えば、オレイン酸、エライジン酸、エルシン酸、ブラシジン酸又はリノール酸、であり、所望により、抗酸化剤、例えば、ビタミンE、 β -カロテン又は3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシトルエンを伴っている。これらの脂肪酸エステルのアルコール成分は、最大6炭素原子をもち、そしてモノもしくはポリ-ヒドロの、例えば、モノ-、ジ-もしくはトリ-ヒドロのアルコール、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール又はペンタノールあるいはそれらの異性体であるが、特にグリコール及びグリセロールである。脂肪酸エステルの以下の例：オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、"Labrafil M 2375" (ポリオキシエチレン・グリセロール・トリオレート, Gattefossee, Paris), "Miglyol 812" ($C_8 \sim C_{12}$ の鎖をもつ飽和脂肪酸のトリグリセリド, Huls AG, Germany) が、特に、植物油、例えば、綿実油、アーモンド油、オリーブ油、ヒマシ油、ゴマ油、大豆油が、そして、さらに特に、落花生油が、それ故、記載されるべきである。

【0280】注射組成物は、慣習的な方法で、滅菌条件下で調製され；また、同様の方法が、その組成物をアンプル又はバイアル中への導入に、そしてその容器の密閉に使用される。

【0281】経口投与のための医薬組成物は、その活性成分を固体の担体と混合し、所望により、得られた混合物を粒化し、そしてその混合物を所望又は必要により、適切な賦形剤を、錠剤、糖剤のコア又はカプセル中に添

加した後加工することにより得られることができる。この活性成分を放出する又は測定された量で分散するプラスチックの担体中に、この活性成分を導入することも可能である。

【0282】好適な担体は、特に増量剤、例えば、糖類、例えば、ラクトース、シュクロース、マニトール又はソルビトール、セルロース調製物及び／又はリン酸カルシウム、例えば、リン酸3カルシウム又はリン酸水素カルシウム、及び結合剤、例えば、トウモロコシ、小麦、米又はポテトの澱粉を使用した澱粉ペースト、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、及び／又は、ポリビニルピロリドン、及び／又は、所望により、崩壊剤、例えば、上記の澱粉、またカルボキシメチル澱粉、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、アルギン酸もしくはそれらの塩、例えば、アルギン酸ナトリウムである。賦形剤は、特に流れ調整剤 (flow conditioner) 及び粘滑剤、例えば、珪酸、滑石 (talc)、ステアリン酸又はそれらの塩、例えば、ステアリン酸マグネシウムもしくはカルシウム、及び／又はポリエチレングリコールである。糖剤のコア (dragee core) は、好適な、場合により腸の、被覆により、とりわけ、アラビアガム、滑石、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール及び／又はチタニウム・ジオキサイドを含んで成ることができる濃縮糖溶液、又は好適な有機溶媒中の被覆溶液を使用しながら、又は、腸の被覆の調製のためには、好適なセルロース調製物、例えば、フタル酸エチルセルロース又はフタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースを使用しながら、提供される。カプセルは、ゼラチンから作られた乾燥-充旗カプセル又はゼラチン及び可塑性、例えば、グリセロール又はソルビトールから作られた柔らかく密閉されたカプセル (soft sealed capsule) である。この乾燥-充旗カプセルは、上記の活性成分を、粒状の形態で、例えば、増量剤、例えば、ラクトース、結合剤、例えば、澱粉、及び／又は粘滑剤、例えば、滑石もしくはステアリン酸マグネシウムと共に、そして所望により、安定剤と共に、含んで成ることができる。柔らかいカプセル内では、上記の活性成分は、好ましくは、好適な油状の賦形剤、例えば、脂肪油、パラフィン油又は液体のポリエチレングリコール中に、安定剤及び／又は抗バクテリア剤の添加を同様に可能にしながら、溶解又は懸濁されている。染料又は顔料は、錠剤又は糖剤の被覆又はカプセルのケースに、例えば、識別の目的のために又は活性成分の異なる投与量を示すために、添加されることができる。

【0283】本発明は更に前述の高血圧及び／又は緑内障の如くのレニンの阻害に応答性の障害の処置のための式Iの化合物の利用に関する。

【0284】温血動物、例えば、約70kgの体重のヒト

に投与されるべき投与量は、約3mgから約3gまでであり、好ましくは約10mgから約1gまでであり、例えば、好ましくは、1〜4回の、例えば、等量であってもよい1回当たりの投与量に分けられた、ヒト1人当たりそして1日当たり約300mgのものである。子供は通常その半分量とする。例えば活性成分の血清濃度を測定することにより、必要とされる毎回の投与量をモニターし、そして最適化することができる。

【0285】本発明の例示のために以下の実施例を提供する：温度はセ氏で、加圧はmbarで示す。以下の略語も利用する。

【0286】TLC溶離系：

- A ヘキサン-酢酸エチル (9 : 1)
- B ヘキサン-酢酸エチル (4 : 1)
- C ヘキサン-酢酸エチル (3 : 1)
- D ヘキサン-酢酸エチル (2 : 1)
- E ヘキサン-酢酸エチル (1 : 1)
- F ヘキサン-酢酸エチル (1 : 2)
- G ヘキサン-酢酸エチル-氷酢酸 (50 : 50 : 1)
- H 酢酸エチル-メタノール-濃アンモニア (98 : 1 : 1)
- I 酢酸エチル-メタノール-濃アンモニア (90 : 10 : 1)
- J 酢酸エチル-メタノール-濃アンモニア (80 : 15 : 5)
- K 酢酸エチル-メタノール-濃アンモニア (40 : 45 : 5)
- L ジクロロメタン-メタノール (90 : 10)
- M ジクロロメタン-メタノール (92 : 8)
- N ジクロロメタン-メタノール (95 : 5)
- O ジクロロメタン-メタノール (96 : 4)
- P ジクロロメタン-メタノール (97 : 3)
- Q ジクロロメタン-メタノール (98 : 2)
- R ジクロロメタン-メタノール (99 : 1)
- S ジクロロメタン-メタノール-濃アンモニア (99 : 1 : 1)
- T ジクロロメタン-メタノール-濃アンモニア (98 : 2 : 1)
- U ジクロロメタン-メタノール-濃アンモニア (96 : 4 : 1)
- V ジクロロメタン-メタノール-濃アンモニア (97 : 3 : 1)
- W ジクロロメタン-メタノール-濃アンモニア (90 : 10 : 1)
- X ジクロロメタン-メタノール-酢酸 (90 : 10 : 1)
- Y ジクロロメタン-メタノール-酢酸 (95 : 5 : 1)
- 【0287】C₁₂-Nucleoside (商標) (5 μM) : カラム長25cmでのHPLC溶離勾配：

20%のアセトニトリル/80%の水/0.1%のトリフルオロ酢酸~100%のアセトニトリル/0%の水/0.1%のトリフルオロ酢酸(20分かけて)次いで100%のアセトニトリル/0.1%のトリフルオロ酢酸(8分かけて)。

【0288】略語「R_f (A)」は、例えば、R_f 値が溶媒系Aにおいて決定されたことを意味する。ある溶媒と別の溶媒との量の比は常に容量により示している。

【0289】移動系を表すのに、フラッシュクロマトグラフィー及び中圧クロマトグラフィーにとって同じ略語 10

【0290】略語は以下の意味を有する：

bar : bar で示す圧力

C₁₈-Nucleosil(商標) : オクタデシル基で帯電したHPLC逆相カラム材料(商標名)

TLC : 薄層クロマトグラフィー

FAB-MS : ファスト・アトム・ボンバードメント・マス・スペクトル

HRMS (FAB) : 高分解ファスト・アトム・ボンバードメント・マス・スペクトル

FC : 「フラッシュ・クロマトグラフィー」

HPLC : 高性能液体クロマトグラフィー

Hyflo(商標) : 濾過助剤についての商標名 (Fluka, Buchs, スイス)

bp : mmHgで示す圧力での沸点

ml : ミリリットル

min : 分

R_f : TLC の出発点からの移動相の先端の距離に対する泳動ゾーンの比

R_t : HPLCにおける物質の保持時間 (min)

mp : 融点 (温度)

【0291】実施例1 : ジクロロメタン (2 ml) 中の2-(3-メトキシプロポキシ)安息香酸(0.105 g)、ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド(0.127 g) およびトリエチルアミン(0.140 ml)の混合物を室温で1時間攪拌する。次いでジクロロメタン(2 ml)と4-ジメチルアミノピリジン(0.024 g)中の(2R, 4'S, 5'S, 2''S)-3-[4'-(2''-アミノメチル-3''-メチルブチル)-3'-(tert-ブトキシカルボニル)-2', 2'-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-5'-イル]-2-メチルプロピオン酸N-(ブチル)アミド(0.111 g)の溶液を加え、反応混合物を一晩攪拌する。蒸発により溶媒を留去した後、蒸発残渣に飽和炭酸水素ナトリウム溶液(30 ml)を加え、次いで酢酸エチルで抽出する(3×30 ml)。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発により濃縮し、そしてFC (20 gのシリカゲル、溶離液F)により精製する。無色オイルの形で(2S, 4'S, 5'S, 2''R)-N-{2-[5'-(2''-ブチルカルバモイルプロピル)-3'-(tert-ブトキシカル 50

ボニル)-2', 2'-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-4'-イルメチル]-3-メチルブチル}-2-(3-メトキシプロポキシ)ベンズアミド(0.112 g)が得られる。R_f (F) = 0.28。HPLC R_t = 21.0分。

【0292】出発物質として使用する(2R, 4'S, 5'S, 2''S)-3-[4'-(2''-アミノメチル-3''-メチルブチル)-3'-(tert-ブトキシカルボニル)-2', 2'-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-5'-イル]-2-メチルプロピオン酸N-(ブチル)アミドは次のようにして調製する：

【0293】a) (2R, 4'S, 5'S, 2''S)-3-[4'-(2''-アミノメチル-3''-メチルブチル)-3'-(tert-ブトキシカルボニル)-2', 2'-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-5'-イル]-2-メチルプロピオン酸N-(ブチル)アミド：酢酸エチル(25 ml)中に溶かした(2R, 4'S, 5'S, 2''S)-3-[4'-(2''-アジドメチル-3''-メチルブチル)-3'-(tert-ブトキシカルボニル)-2', 2'-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-5'-イル]-2-メチルプロピオン酸N-(ブチル)アミド(0.435 g)を、10%Pd/C (0.100 g)の存在下で室温で且つ常圧下で2時間水素化する。Hyflo[®]上で濾過し、そして溶媒を留去すると淡黄色オイルの形で0.41 gの粗製表題化合物が得られる。R_f (ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア 350:50:1) = 0.19。HPLC R_t = 13.6分。MS (FAB) m/e = 442 (M⁺ + 1)。

【0294】b) (2R, 4'S, 5'S, 2''S)-3-[4'-(2''-アジドメチル-3''-メチルブチル)-3'-(tert-ブトキシカルボニル)-2', 2'-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-5'-イル]-2-メチルプロピオン酸N-(ブチル)アミド：1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン(5 ml)中の(2S, 4'S, 5'S, 2''R)-メタンスルホン酸2-[5'-(2''-ブチルカルバモイルプロピル)-3'-(tert-ブトキシカルボニル)-2', 2'-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-4'-イルメチル]-3-メチルブチルエステル(0.52 g)とアジ化ナトリウム(0.65 g)の混合物を50°Cにて5時間攪拌する。冷却した反応混合物を水(100 ml)の上に注ぎ、ジエチルエーテル(3×100 ml)で抽出する。有機相を水(2×100 ml)とブライン(100 ml)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして蒸発により濃縮する。蒸発残渣をFC (35 gのシリカゲル、溶離液D)により精製すると淡黄色オイルの形で表題化合物(0.438 g)が得られる。R_f (E) = 0.49。HPLC R_t = 21.0分。MS (FAB) m/e = 468 (M⁺ + 1)。

【0295】c) (2S, 4'S, 5'S, 2''R)-メタンスルホン酸2-[5'-(2''-ブチルカルバモ

113

イルプロピル) - 3' - (tert-ブトキシカルボニル) - 2', 2' - ジメチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 4' - イルメチル) - 3 - メチルブチルエステル: ジクロロメタン(15 ml) 中の (2R, 4' S, 5' S, 2'' S) - 3 - [4' - (2'' - ヒドロキシメチル - 3'' - メチルブチル) - 3' - (tert-ブトキシカルボニル) - 2', 2' - ジメチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 5' - イル] - 2 - メチルプロピオン酸N - (ブチル) アミド(0.442 g) の攪拌溶液に、0℃にてまずトリエチルアミン(0.418 ml)を加え、次いでメタンスルホン酸クロリド(0.117 ml)を加える。反応混合物を0℃にて1時間攪拌し、次いで溶媒を半分濃縮する。FC(25 g)のシリカゲル、溶離液E)により精製すると無色オイルの形で表題化合物(0.51 g)が得られる。R_f(E) = 0.27。HPLC R_t = 18.5分。MS (FAB) m/e = 521 (M⁺ + 1)。

【0296】d) (2R, 4' S, 5' S, 2'' S) - 3 - [4' - (2'' - ヒドロキシメチル - 3'' - メチルブチル) - 3' - (tert-ブトキシカルボニル) - 2', 2' - ジメチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 5' - イル] - 2 - メチルプロピオン酸N - (ブチル) アミド: テトラヒドロフラン(60 ml)中に溶かした(2R, 4' S, 5' S, 2'' S) - 3 - [4' - (2'' - ベンジルオキシメチル - 3'' - メチルブチル) - 3' - (tert-ブトキシカルボニル) - 2', 2' - ジメチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 5' - イル] - 2 - メチルプロピオン酸N - (ブチル) アミド(2.20 g)を、10% Pd/C Degussa E 101 N (0.220 g)の存在下で、室温にて且つ常圧下で0.5時間水素化する。Hyflo(登録商標)上で濾過し、そして溶媒を留去すると無色オイルの形で表題化合物(1.79 g)が得られる。R_f(E) = 0.23。HPLC R_t = 18.3分。MS (FAB) m/e = 443 (M⁺ + 1)。

【0297】e) (2R, 4' S, 5' S, 2'' S) - 3 - [4' - (2'' - ベンジルオキシメチル - 3'' - メチルブチル) - 3' - (tert-ブトキシカルボニル) - 2', 2' - ジメチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 5' - イル] - 2 - メチルプロピオン酸N - (ブチル) アミド: 攪拌しながら、2', 2' - ジメトキシプロパン(5 ml)とp-トルエンスルホン酸(0.01 g)を、ジクロロメタン(30 ml)中の(2R, 4' S, 5' S, 7 S) - 7 - ベンジルオキシメチル - 5 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2, 8 - ジメチルノナン酸N - (ブチル) アミド(3.0 g)の溶液に順次添加し、次いで反応混合物を20時間放置しておく。溶媒を濃縮し、2:8の比の2つの(2S, 4' S, 5' S, 2'' S) - および(2R, 4' S, 5' S, 2'' S) - ジアステレオマー(HPLC R_t = 23.3/23.5分)から成る粗生成物をクロマトグラフィーにかける(160 gのシリカゲル上でのFC、溶離液C)。無色オイルの形で立体

114

異性的に純粋な表題化合物(2.22 g)が得られる。R_f(E) = 0.47。HPLC R_t = 23.5分。

【0298】f) (2R, 4' S, 5' S, 7 S) - 7 - ベンジルオキシメチル - 5 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2, 8 - ジメチルノナン酸N - (ブチル) アミド: 無水メタノール(25 ml)中の(2S, 3 S, 5 S) - 2 - [3 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 5 - (ベンジルオキシメチル) - 2 - ヒドロキシ - 6 - メチルヘプチル] - N - (ブチル) アクリルアミド(A)(3.0 g)の溶液を{Ru₂Cl₂[(S)-BINAP]₂} NEt₃(39.5 mg)の存在下で室温で且つ25バールの圧力下で22時間水素化する。反応混合物を蒸発により濃縮し、次いでFC(100 g)のシリカゲル、溶離液E)により精製する。淡黄色オイルの形で表題化合物(3.0 g)が得られる。R_f(E) = 0.15。HPLC R_t = 19.4分。

【0299】g) (2S, 3 S, 5 S) - 2 - [3 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 5 - (ベンジルオキシメチル) - 2 - ヒドロキシ - 6 - メチルヘプチル] - N - (ブチル) アクリルアミド(A)と(2R, 3 S, 5 S) - 2 - [3 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 5 - (ベンジルオキシメチル) - 2 - ヒドロキシ - 6 - メチルヘプチル] - N - (ブチル) アクリルアミド(B): テトラヒドロフラン(125 ml)中のメタクリル酸N - (ブチル) アミド(7.92 g)の溶液に、-75℃において攪拌しながら、15分間に渡りヘキサン中の1.6 M n-ブチルリチウム溶液(73.3 ml)を滴下添加する。添加が終了したら、反応混合物を0℃にて30分間攪拌し、-75℃に冷却し、そしてヘキサン中の1 M クロロチタニウムトリイソプロポキシド溶液(89.3 ml)を40分間に渡り滴下添加する。該混合物を-75℃で更に15分間攪拌した後、テトラヒドロフラン(90 ml)中の(2S, 4 S) - 2 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 4 - (ベンジルオキシメチル) - 5 - メチルヘキサナール(9.10 g)の溶液を同じ温度で15分間に渡り滴下添加する。反応混合物を-75℃にて更に75分間攪拌し、次いで-20℃にて飽和塩化アンモニウム溶液(150 ml)を加える。水相をジエチルエーテル(3×600 ml)で抽出し、合わせた有機相を水(600 ml)と飽和塩化ナトリウム溶液(600 ml)で順次洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして蒸発により濃縮する。粗生成物を1.3 kgのシリカゲル上でのクロマトグラフィー(溶離液C)にかけるとジアステレオマー混合物が分離される。淡黄色オイルの形で表題化合物A(3.01 g)が得られる。R_f(D) = 0.22。HPLC R_t = 20.1分。加えて、淡黄色オイルの形で表題化合物B(5.70 g)も得られる。R_f(D) = 0.17。HPLC R_t = 19.87分。

【0300】h) (2S, 4 S) - 2 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 4 - (ベンジルオキシメチル) - 5 - メチルヘキサナール: トルエン中の1.2 M水素化

ジイソブチルアルミニウム溶液(51 ml) を、 -75°C において攪拌しながら、トルエン(100 ml)中の(2 S, 4 S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-(ベンジルオキシメチル)-5-メチルヘキサン酸メチルエステル(9.70 g)の溶液にゆっくり添加する。反応混合物を同温度で更に45分間攪拌し、次いでメタノール(20 ml)を注意深く加える。生じた混合物を1 N塩酸/水(500 ml)上に注ぎ、酢酸エチル(3×500 ml)で抽出する。有機相を水(2×500 ml)と飽和塩化ナトリウム溶液(500 ml)で順次洗浄し、Hyflo[®] 上での濾過により清澄化し、そして硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を蒸発により留去し、残渣を高真空下で乾燥する。無色オイルの形で粗製の表題化合物(8.91 g)が得られる。 R_f (B)=0.25。HPLC R_t =19.2分。

【0301】i) (2 S, 4 S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-(ベンジルオキシメチル)-5-メチルヘキサン酸メチルエステル：エチルジイソプロピルアミン(17.4 ml)とジクロロメタン(0.1 リットル)中のジ-tert-ブチルジカーボネート(18.8 g)の溶液を、 0°C において攪拌しながら、ジクロロメタン(0.5 リットル)中の(2 S, 4 S)-2-アミノ-4-(ベンジルオキシメチル)-5-メチルヘキサン酸メチルエステル(21.9 g)の溶液に順次添加する。反応混合物を室温で更に16時間攪拌し、次いで蒸発により濃縮する。蒸発残渣をFC(2.4 kgのシリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン 1:6)により精製するとわずかに帯黄色のオイルとして表題化合物(27.0 g)が得られる。 R_f (B)=0.32。HPLC R_t =27.2分。

【0302】j) (2 S, 4 S)-2-アミノ-4-(ベンジルオキシメチル)-5-メチルヘキサン酸メチルエステル：1 N塩酸溶液(400 ml)を室温においてアセトニトリル(400 ml)中の(2 S, 2' S, 5 R)-2-[2'-(ベンジルオキシメチル)-3'-メチルブチル]-2, 5-ジヒドロ-5-イソプロピル-3, 6-ジメトキシピラジン(36.2 g)の溶液に加え、この混合物を2時間攪拌する。次いで反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液と水の混合物(1 リットル)上に注ぎ、ジクロロメタン(3×0.8 リットル)を使って抽出を行う。有機相を水(1 リットル)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして蒸発により濃縮する。蒸発残渣をFC(2.4 kgのシリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア 95:5:0.1)により精製する。無色オイルの形で表題化合物(21.9g)が得られる。 R_f (ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア 700:50:1)=0.34。HPLC R_t =13.6分。

【0303】k) (2 S, 2' S, 5 R)-2-[2'-(ベンジルオキシメチル)-3'-メチルブチル]-2, 5-ジヒドロ-5-イソプロピル-3, 6-ジメトキシピラジン：無水テトラヒドロフラン(530 ml)中の(2 R)-2, 5-ジヒドロ-2-イソプロピル-3,

6-ジメトキシピラジン(29.5 g)の溶液に、 -75°C においてヘキサン中の1.6 M n-ブチルリチウム溶液(100 ml)を滴下添加する。次いで反応混合物を -75°C にて30分間攪拌した後、テトラヒドロフラン(130 ml)中の2 (S)-(ベンジルオキシメチル)-3-メチルブチルブロミド(29 g)の溶液を20分間に渡り添加する。反応液を -75°C にて更に2時間攪拌し、次いで -18°C に64時間置いておく。反応混合物を蒸発により濃縮し、水(500 ml)を加え、そしてジエチルエーテル(3×500 ml)で抽出する。有機相を飽和塩化ナトリウム溶液(500 ml)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして蒸発により濃縮する。蒸発残渣をFC(2.4 kgのシリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン 1:15)により精製すると、帯黄色オイルの形で表題化合物(36.2 g)が得られる。 R_f (B)=0.58。HPLC R_t =25.8分。

【0304】出発物質として使用する2-(3-メトキシプロボキシ)安息香酸は次のようにして調製する：

【0305】a) 2-(3-メトキシプロボキシ)安息香酸：エタノール(20 ml)と水(10ml)に溶かした2-(3-メトキシプロボキシ)安息香酸エチルエステル(2.4 g)に1 N水酸化ナトリウム溶液(11.1 ml)を加え、反応混合物を 50°C にて7時間攪拌する。この混合物を濃縮し、酸性にした水相をジクロロメタン(3×40 ml)により抽出する。有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮する。帯黄色オイルの形で表題化合物が得られる。 R_f (ヘキサン/酢酸エチル/氷酢酸 1:2:0.1)=0.43。

【0306】b) 2-(3-メトキシプロボキシ)安息香酸エチルエステル：無水アセトン(50 ml)中のサリチル酸エチルエステル(3.5 g)の溶液に、攪拌しながら、乾燥炭酸カリウム粉末(3.49 g)を加え、次いで無水アセトン(15 ml)中の3-メトキシプロピルブロミド(4.83 g)の溶液を室温にて素早く滴下添加する。生じた懸濁液を還流させながら38時間加熱する。冷却した後、濾過し、濾液を濃縮し、残渣をFC(200 gのシリカゲル、溶離液A)により精製する。無色オイルの形で表題化合物が得られる。 R_f (ヘキサン/酢酸エチル/氷酢酸 1:1:0.1)=0.39。

【0307】実施例2：実施例1に記載したのと同様な方法での化合物を調製する：

a) 128 mgの(2 R, 4' S, 5' S, 2'' S)-3-[4'-(2''-アミノメチル-3''-メチルブチル)-3'-(tert-ブトキシカルボニル)-2', 2'-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-5'-イル]-2-メチルプロピオン酸N-(ブチル)アミドと139 mgの3-メトキシ-2-(3-メトキシプロボキシ)安息香酸から、無色オイルの形で(2 S, 4' S, 5' S, 2'' R)-N-[2-[5'-(2''-ブチルカルバモイルプロピル)-3'-(tert-ブトキシカルボニル)-2', 2'-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-

117

4'-イルメチル}-3-メチルブチル}-3-メトキシ-2-(3-メトキシプロポキシ)ベンズアミドが得られる。 R_f (L)=0.65; HPLC R_t =20.9分; MS (FAB) m/e =664 (M^+ +1)。

【0308】b) 128 mgの(2R, 4'S, 5'S, 2''S)-3-[4'-(2''-アミノメチル-3''-メチルブチル)-3'-(tert-ブトキシカルボニル)-2', 2'-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-5'-イル]-2-メチルプロピオン酸N-(ブチル)アミドと139 mgの4-メトキシ-2-(3-メトキシプロポキシ)安息香酸から、無色オイルの形で(2S, 4'S, 5'S, 2''R)-N-{2-[5'-(2''-ブチルカルバモイルプロピル)-3'-(tert-ブトキシカルボニル)-2', 2'-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-4'-イルメチル]-3-メチルブチル}-4-メトキシ-2-(3-メトキシプロポキシ)ベンズアミドが得られる。 R_f (N)=0.17; HPLC R_t =21.4分; MS (FAB) m/e =664 (M^+ +1)。

【0309】c) 111 mgの(2R, 4'S, 5'S, 2''S)-3-[4'-(2''-アミノメチル-3''-メチルブチル)-3'-(tert-ブトキシカルボニル)-2', 2'-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-5'-イル]-2-メチルプロピオン酸N-(ブチル)アミドと105 mgの3-(3-メトキシプロポキシ)安息香酸から、白色フォームの形で(2S, 4'S, 5'S, 2''R)-N-{2-[5'-(2''-ブチルカルバモイルプロピル)-3'-(tert-ブトキシカルボニル)-2', 2'-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-4'-イルメチル]-3-メチルブチル}-3-(3-メトキシプロポキシ)ベンズアミドが得られる。 R_f (N)=0.26; HPLC R_t =20.7分; MS (FAB) m/e =634 (M^+ +1)。

【0310】出発物質として使用する3-(3-メトキシプロポキシ)安息香酸は次のようにして調製する:

【0311】a) 3-(3-メトキシプロポキシ)安息香酸: 実施例1に記載したのと同様な3-(3-メトキシプロポキシ)安息香酸メチルエステルのアルカリ加水分解により固体の形で表題化合物が得られる。 R_f (ヘキサン/酢酸エチル/氷酢酸3:1:0.01)=0.18; m.p.=82-84 °C。

【0312】b) 3-(3-メトキシプロポキシ)安息香酸メチルエステル: 80%油中分散液の形の水素化ナトリウム(0.39 g)を、0°Cにて攪拌しながら、テトラヒドロフラン(50 ml)中の3-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル(2.04 g)の溶液に加える。30分間攪拌した後、0°Cにてテトラヒドロフラン(15 ml)中の3-メトキシプロピルブロミド(3.08 g)の溶液を滴下添加する。この混合物をゆっくり50°Cに加熱し、白色懸濁液を更に30時間攪拌する。次いで混合物を氷水(40 ml)上に注ぎ、水相をジクロロメタン(3×40ml)で抽出する。

118

合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして濃縮する。粗生成物をFC(100 gのシリカゲル、溶離液A)により精製すると帯黄色オイルの形で表題化合物が得られる。 R_f (C)=0.36。

【0313】出発物質として上記で使用した4-メトキシ-2-(3-メトキシプロポキシ)安息香酸と3-メトキシ-2-(3-メトキシプロポキシ)安息香酸は、実施例1に記載したのと同様な方法で調製する。

【0314】実施例3: 攪拌しながら、メタノール(3 ml)中の(2S, 4'S, 5'S, 2''R)-N-{2-[5'-(2''-ブチルカルバモイルプロピル)-3'-(tert-ブトキシカルボニル)-2', 2'-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-4'-イルメチル]-3-メチルブチル}-2-(3-メトキシプロポキシ)ベンズアミド(105 mg)の溶液にp-トルエンスルホン酸(2 mg)を加え、混合物を室温で更に24時間攪拌する。溶媒を室温での蒸発により留去し、残渣をFC(40 gのシリカゲル、溶離液N)により精製する。白色フォームの形で(2S, 4'S, 5'S, 7R)-N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピルオクチル]-2-(3-メトキシプロポキシ)ベンズアミド(86 mg)が得られる。 R_f (F)=0.09。HPLC R_t =17.2分。

【0315】実施例4: 実施例3に記載したのと同様な方法で次の化合物を調製する:

a) 150 mgの(2S, 4'S, 5'S, 2''R)-N-{2-[5'-(2''-ブチルカルバモイルプロピル)-3'-(tert-ブトキシカルボニル)-2', 2'-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-4'-イルメチル]-3-メチルブチル}-3-メトキシ-2-(3-メトキシプロポキシ)ベンズアミドから、無色オイルの形で(2S, 4'S, 5'S, 7R)-N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピルオクチル]-3-メトキシ-2-(3-メトキシプロポキシ)ベンズアミドが得られる。 R_f (F)=0.05; HPLC R_t =17.2分; MS (FAB) m/e =624 (M^+ +1)。

【0316】b) 172 mgの(2S, 4'S, 5'S, 2''R)-N-{2-[5'-(2''-ブチルカルバモイルプロピル)-3'-(tert-ブトキシカルボニル)-2', 2'-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-4'-イルメチル]-3-メチルブチル}-4-メトキシ-2-(3-メトキシプロポキシ)ベンズアミドから、無色オイルの形で(2S, 4'S, 5'S, 7R)-N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピルオクチル]-4-メトキシ-2-(3-メトキシプロポキシ)ベンズアミドが得られる。 R_f (N)=0.30; HP

LC R_t = 17.6分; MS (FAB) m/e = 624 ($M^+ + 1$)。

【0317】c) 105 mgの (2S, 4'S, 5'S, 2''R) - N - {2 - [5' - (2''-ブチルカルバモイルプロピル) - 3' - (tert-ブトキシカルボニル) - 2', 2'-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-4'-イルメチル] - 3-メチルブチル} - 3 - (3-メトキシプロポキシ) ベンズアミドから、白色フォームの形で (2S, 4S, 5S, 7R) - N - [4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピルオクチル] - 3 - (3-メトキシプロポキシ) ベンズアミドが得られる。 R_f (N) = 0.18; HPLC R_t = 17.0分; MS (FAB) m/e = 594 ($M^+ + 1$)。

【0318】実施例5: (2S, 4S, 5S, 7R) - N - [4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピルオクチル] - 2 - (3-メトキシプロポキシ) ベンズアミド (82 mg) を 0°C においてジオキサン中の 4N 塩酸溶液 3 ml に溶かし、そしてこの溶液を 0°C で 2 時間攪拌する。反応混合物を凍結乾燥すると、白色フォームの形で (2S, 4S, 5S, 7R) - N - (4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピルオクチル) - 2 - (3-メトキシプロポキシ) ベンズアミド塩酸塩が得られる。 R_f (L) = 0.12。HPLC R_t = 11.6分。MS (FAB) m/e = 494 ($M^+ + 1$)。

【0319】実施例6: 実施例5に記載したと同様な方法で、脱Boc (Boc 基の除去) により次の化合物を調製する:

a) 117 mgの (2S, 4S, 5S, 7R) - N - [4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピルオクチル] - 3 - メトキシ-2 - (3-メトキシプロポキシ) ベンズアミドから、(2S, 4S, 5S, 7R) - N - (4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピルオクチル) - 3 - メトキシ-2 - (3-メトキシプロポキシ) ベンズアミド塩酸塩が得られる。 R_f (L) = 0.15。HPLC R_t = 11.7分。MS (FAB) m/e = 524 ($M^+ + 1$)。

【0320】b) 119 mgの (2S, 4S, 5S, 7R) - N - [4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピルオクチル] - 4 - メトキシ-2 - (3-メトキシプロポキシ) ベンズアミドから、(2S, 4S, 5S, 7R) - N - (4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピルオクチル) - 4 - メトキシ-2 - (3-メトキシプロポキシ) ベンズアミド塩酸塩が得られる。 R_f (L) = 0.13。HPLC R_t = 12.3分。MS (FAB) m/e = 524 ($M^+ + 1$)。

【0321】c) 82 mgの (2S, 4S, 5S, 7R) -

- N - [4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピルオクチル] - 3 - (3-メトキシプロポキシ) ベンズアミドから、(2S, 4S, 5S, 7R) - N - (4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピルオクチル) - 3 - (3-メトキシプロポキシ) ベンズアミド塩酸塩が得られる。 R_f (L) = 0.20。HPLC R_t = 11.4分。MS (FAB) m/e = 494 ($M^+ + 1$)。

【0322】実施例7: 室温で攪拌しながら、ジクロロメタン (4 ml) 中の (2S, 4S, 5S, 7R) - N - (4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピルオクチル) - 3 - メトキシ-2 - (3-メトキシプロポキシ) ベンズアミド塩酸塩 (実施例6a) の溶液に、トリエチルアミン (0.034 ml) と蟻酸4-ニトロフェニルエステル (28mg) を加える。生じた反応液を更に30分間攪拌し、次いで蒸発により濃縮する。残渣をFC (18 gのシリカゲル、溶離液E-酢酸エチル/ヘキサン/メタノール 5:5:1) により精製する。白色フォームの形で (2S, 4S, 5S, 7R) - N - (7-ブチルカルバモイル-4-ホルミルアミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピルオクチル) - 3 - メトキシ-2 - (3-メトキシプロポキシ) ベンズアミドが得られる。 R_f (L) = 0.58。HPLC R_t = 13.2分。MS (FAB) m/e = 552 ($M^+ + 1$)。

【0323】実施例8: (2R, 4'S, 5'S, 2''R) - 3 - [4' - (2''-アミノメチル-3''-メチルブチル) - 3' - (tert-ブトキシカルボニル) - 2', 2'-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-5'-イル] - 2-メチルプロピオン酸N - (ブチル) アミド (100 mg) を、実施例1に記載した方法に従って、ジクロロメタン中でビス (2-オキソ-3-オキサゾリジン) ホスフィン酸クロリド (115 mg)、トリエチルアミン (0.13 ml) および触媒量の4-ジメチルアミノピリジンの存在下で、1-ベンジル-1H-インドール-3-カルボン酸 (114 mg) と反応させる。反応が終了したら、溶媒を蒸発により留去し、残渣を即座にFC (30 gのシリカゲル、溶離液W) により精製する。帯黄色オイルの形で (2R, 4'S, 5'S, 2''R) - 1-ベンジル-1H-インドール-3-カルボン酸N - {2 - [5' - (2''-ブチルカルバモイルプロピル) - 2', 2'-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-4'-イルメチル] - 3-メチルブチル} アミドが得られる。 R_f (L) = 0.61。

【0324】出発物質として使用する (2R, 4'S, 5'S, 2''R) - 3 - [4' - (2''-アミノメチル-3''-メチルブチル) - 3' - (tert-ブトキシカルボニル) - 2', 2'-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-5'-イル] - 2-メチルプロピオン酸N - (ブチル) アミドは次のようにして調製する:

10

20

30

40

50

121

【0325】a) (2R, 4' S, 5' S, 2''R) - 3 - [4' - (2''-アミノメチル-3''-メチルブチル) - 3' - (tert-ブトキシカルボニル) - 2', 2' - ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-5' - イル] - 2-メチルプロピオン酸N-(ブチル)アミド: 実施例1a)と同様な水添分解に次いでFC (100 g のシリカゲル、溶離液V) による精製により、(2R, 4' S, 5' S, 2''R) - 3 - [4' - (2''-アジドメチル-3''-メチルブチル) - 3' - (tert-ブトキシカルボニル) - 2', 2' - ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-5' - イル] - 2-メチルプロピオン酸N-(ブチル)アミドから淡黄色オイルの形で表題化合物が得られる。R_f (W) = 0.32。

【0326】b) (2R, 4' S, 5' S, 2''R) - 3 - [4' - (2''-アジドメチル-3''-メチルブチル) - 3' - (tert-ブトキシカルボニル) - 2', 2' - ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-5' - イル] - 2-メチルプロピオン酸N-(ブチル)アミド: 実施例1b)に記載したのと同様な(2R, 4' S, 5' S, 2''R) - メタンスルホン酸2 - [5' - (2''-ブチルカルバモイルプロピル) - 3' - (tert-ブトキシカルボニル) - 2', 2' - ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-4' - イルメチル] - 3-メチルブチルエステル (1.30 g) とアジ化ナトリウム (1.92 g) との反応に次いでFC (200 g のシリカゲル、溶離液D) による精製により、淡黄色オイルの形で表題化合物が得られる。R_f (E) = 0.61。

【0327】c) (2R, 4' S, 5' S, 2''R) - メタンスルホン酸2 - [5' - (2''-ブチルカルバモイルプロピル) - 3' - (tert-ブトキシカルボニル) - 2', 2' - ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-4' - イルメチル] - 3-メチルブチルエステル: 実施例1c)と同様な方法で、(2R, 4' S, 5' S, 2''R) - 3 - [4' - (2''-ヒドロキシメチル-3''-メチルブチル) - 3' - (tert-ブトキシカルボニル) - 2', 2' - ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-5' - イル] - 2-メチルプロピオン酸N-(ブチル)アミド (1.10 g) から出発すると、無色オイル (1.30 g) の形で表題化合物が得られる。R_f (E) = 0.33。

【0328】d) (2R, 4' S, 5' S, 2''R) - 3 - [4' - (2''-ヒドロキシメチル-3''-メチルブチル) - 3' - (tert-ブトキシカルボニル) - 2', 2' - ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-5' - イル] - 2-メチルプロピオン酸N-(ブチル)アミド: 実施例1d)に記載したのと同様な水素化とFC (50 g のシリカゲル、E から酢酸エチルへの溶離液勾配) による精製により、(2R, 4' S, 5' S, 2''R) - 3 - [4' - (2''-ベンジルオキシメチル-3''-メチルブチル) - 3' - (tert-ブトキシカルボニル) - 2', 2' - ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-5' -

122

イル] - 2-メチルプロピオン酸N-(ブチル)アミド (1.64 g) から、白色固体 (1.16 g) の形で表題化合物が得られる。R_f (ヘキサン/酢酸エチル 1:3) = 0.44; m.p. = 110-112 °C。

【0329】e) (2R, 4' S, 5' S, 2''R) - 3 - [4' - (2''-ベンジルオキシメチル-3''-メチルブチル) - 3' - (tert-ブトキシカルボニル) - 2', 2' - ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-5' - イル] - 2-メチルプロピオン酸N-(ブチル)アミド: 2', 2' - ジメトキシプロパン (35 ml) とジクロロメタン (35 ml) 中の (2RS, 4S, 5S, 7R) - 7-ベンジルオキシメチル-5 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-ヒドロキシ-2, 8-ジメチルノナン酸N-(ブチル)アミド (1.9 g) と p-トルエンスルホン酸水和物 (0.037 g) の混合物を室温で1時間攪拌する。次いでピリジン (16 μl) とヘキサン (35 ml) を加え、真空中で溶媒を濃縮し、油状残渣を100 g のシリカゲル上でのクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 6:1→4:1 の溶離液勾配) にかける。純粋な (2R, 4' S, 5' S, 2''R) - ジアステレオマーを含む画分を一緒にし、混合画分は同一条件下でのクロマトグラフィーに再度かける。対応する画分を一緒にし、溶媒を濃縮し、残渣を高真空下で乾燥すると、(2R, 4' S, 5' S, 2''R) - ジアステレオマーと (2R, 4' S, 5' S, 2''S) - ジアステレオマーの2つの6:4混合物 [0.28 g; R_f (E) = 0.72/0.66 g; HPLC R_t = 22.8分と23.0分] と共に、表題化合物 [1.64 g; R_f (E) = 0.72; HPLC R_t = 22.8分; MS (FAB) m/e = 533 (M⁺ + 1)] が得られる。

【0330】f) (2RS, 4S, 5S, 7R) - 7-ベンジルオキシメチル-5 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-ヒドロキシ-2, 8-ジメチルノナン酸N-(ブチル)アミド: 実施例1f)と同様な方法で、立体異性的に純粋な (2S, 3S, 5R) - 2 - [3 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-5 - (ベンジルオキシメチル) - 2-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル] - N-(ブチル)アクリルアミド (A) (2.5 g, 5.10 ミリモル) を触媒量の {Ru₂Cl₂, [(S)-BINAP], } NEt₃ (30 mg) の存在下で水素化すると、シリカゲル上で分離させることのできないジアステレオマーの混合物 (1.91 g) の形で表題化合物が得られる。(2R, 4S, 5S, 2' R) - 異性体が優勢的に形成される。帯黄色オイル; R_f (E) = 0.25; MS (FAB) m/e = 493 (M⁺ + 1)。

【0331】g) (2S, 3S, 5R) - 2 - [3 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-5 - (ベンジルオキシメチル) - 2-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル] - N-(ブチル)アクリルアミド (A) と (2R, 3S, 5R) - 2 - [3 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-5 - (ベンジルオキシメチル) - 2-ヒド

ロキシ-6-メチルヘブチル]-N-(ブチル)アクリルアミド(B):実施例1 q)に記載したのと同様な方法で、無水トルエン(120 ml)中に溶かした(2S, 4R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-(ベンジルオキシメチル)-5-メチルヘキサン酸メチルエステル(8.0 g)をトルエン中の1.2 M水素化ジイソブチルアルミニウム溶液(34.9 ml)により還元することにより、淡黄色オイルの形で(2S, 4R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-(ベンジルオキシメチル)-5-メチルヘキサナールを得る[R_f(N)=0.6]。この粗製アルデヒドを更に精製せずに、実施例1 q)に記載したのと同様に反応させる。水性後処理後に得られた粗生成物(14.8 g)を、B→Eの溶離液勾配を使った1.0 kgのシリカゲル上でのクロマトグラフィーにかけると2つの(2S, 3S, 5R)-および(2R, 3S, 5R)-ジアステレオマーが分離される。淡黄色オイルの形の表題化合物A(2.52 g, 24%) [R_f(E)=0.55; HPLC R_t=19.8分]と淡黄色オイルの形の表題化合物B(3.76 g, 35%) [R_f(E)=0.42; HPLC R_t=19.6分]が得られる。

【0332】h) (2S, 4R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-(ベンジルオキシメチル)-5-メチルヘキサン酸メチルエステル:実施例1 i)および1 j)に記載したのと同様な方法で、(2S, 2'R, 5R)-2-[2'-(ベンジルオキシメチル)-3'-メチルブチル]-2, 5-ジヒドロ-5-イソプロピル-3, 6-ジメトキシピラジン(15.7 g)をまず1 N塩酸溶液(176 ml)の存在下で加水分解し、次いで後処理とFC(1.0 kgのシリカゲル、溶離液V)による精製の後に得られた生成物[R_f(W)=0.59]をHunig塩基の存在下でジ-tert-ブチルジカーボネートと反応させる。FC(1.0 kgのシリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル 6:1)による精製により、淡黄色オイルの形で表題化合物(13.4 g)が得られる。R_f(C)=0.43。

【0333】i) (2S, 2'R, 5R)-2-[2'-(ベンジルオキシメチル)-3'-メチルブチル]-2, 5-ジヒドロ-5-イソプロピル-3, 6-ジメトキシピラジン:無水テトラヒドロフラン(230 ml)中の(2R)-2, 5-ジヒドロ-2-イソプロピル-3, 6-ジメトキシピラジン(13.0 g)の溶液を、実施例1 k)に記載したのと同様にして、まずヘキサン中の1.6 M n-ブチルリチウム溶液(44 ml)と反応させ、次いでテトラヒドロフラン(60 ml)中の2(R)-(ベンジルオキシメチル)-3-メチルブチルプロミド(12.8 g)と反応させる。反応混合物を後処理した後、油状粗生成物をFC(1.0 kgのシリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン 1:20)により精製する。(2R, 2'R, 5R)-ジアステレオマー(3.49 g; 帯黄色オイル; R_f(酢酸エチル/ヘキサン 1:6)=0.50)に加えて、帯黄色オイルの形で立体異性的に純粋な表題化合物(12.9 g; R

, (酢酸エチル/ヘキサン 1:6)=0.62]が得られる。
【0334】実施例9:実施例8に記載したのと同様な方法で次の化合物を調製する:

a) 100 mgの(2R, 4'S, 5'S, 2''R)-3-[4'-(2''-アミノメチル-3''-メチルブチル)-3'-(tert-ブトキシカルボニル)-2', 2'-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-5'-イル]-2-メチルプロピオン酸N-(ブチル)アミドと99 mgの1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-カルボン酸から、帯黄色オイルの形で(2R, 4'S, 5'S, 2''R)-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-カルボン酸N-{2-[5'-(2''-ブチルカルバモイルプロピル)-2', 2'-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-4'-イルメチル]-3-メチルブチル}アミドが得られる。R_f(L)=0.68。

【0335】b) 46 mgの(2R, 4'S, 5'S, 2''R)-3-[4'-(2''-アミノメチル-3''-メチルブチル)-3'-(tert-ブトキシカルボニル)-2', 2'-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-5'-イル]-2-メチルプロピオン酸N-(ブチル)アミドと53 mgの1-ビリジン-2-イル-1H-インドール-3-カルボン酸から、帯黄色オイルの形で(2S, 4'S, 5'S, 2''R)-1-ビリジン-2-イル-1H-インドール-3-カルボン酸N-{2-[5'-(2''-ブチルカルバモイルプロピル)-2', 2'-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-4'-イルメチル]-3-メチルブチル}アミドが得られる。R_f(L)=0.81。

【0336】c) 46 mgの(2R, 4'S, 5'S, 2''R)-3-[4'-(2''-アミノメチル-3''-メチルブチル)-3'-(tert-ブトキシカルボニル)-2', 2'-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-5'-イル]-2-メチルプロピオン酸N-(ブチル)アミドと59 mgの1-(2-メトキシベンジル)-1H-インドール-3-カルボン酸から、無色オイルの形で(2R, 4'S, 5'S, 2''R)-1-(2-メトキシベンジル)-1H-インドール-3-カルボン酸N-{2-[5'-(2''-ブチルカルバモイルプロピル)-2', 2'-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-4'-イルメチル]-3-メチルブチル}アミドが得られる。R_f(L)=0.73。

【0337】出発物質として使用する1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-カルボン酸は次のようにして調製する:

【0338】a) 1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-カルボン酸:エタノール(10 ml)と水(5 ml)中の1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-カルボン酸エチルエステル(1.26 g)の溶液に1 N水酸化ナトリウム溶液(5.1 ml)を加え、混合

10

20

30

40

50

物を攪拌しながら50℃で1時間加熱する。更に1 N水酸化ナトリウム溶液(7.1 ml)を加え、80℃で更に5時間攪拌を続ける。混合物をロータリーエバポレーター中で濃縮してエタノールを除去し、1 M硫酸水素カリウム溶液の添加により水相を酸性にし、ジクロロメタンで抽出する。有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮する。帯黄色固体の形で表題化合物(0.96 g)が得られる。 R_f (ヘキサノール/酢酸エチル/水酢酸 67:33:1) = 0.15。

【0339】b) 1-(2-メトキシエチル)-1 H-インドール-3-カルボン酸エチルエステル: 80%油中分散液の形の水素化ナトリウム(0.27 g)をN, N-ジメチルホルムアミド(25 ml)中の1 H-インドール-3-カルボン酸エチルエステル(1.0 g)の溶液に加え、この混合物を室温で30分間攪拌する。次いで3-メトキシエチルヨード(1.5 g)を加え、反応混合物を最初に50℃で1時間攪拌し、次いで80℃で一晩攪拌する。これを水(50 ml)上に注ぎ、水相をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして濃縮する。粗生成物をFC(100 gのシリカゲル、C→Dの溶離液勾配)により精製するとオイルの形で表題化合物(1.26 g)が得られる。 R_f (C, 複線) = 0.44。

【0340】実施例10: 実施例3に記載したのと同様な方法で次の化合物を調製する:

a) 126 mgの(2 R, 4' S, 5' S, 2'' R)-1-ベンジル-1 H-インドール-3-カルボン酸N-{2-[5'-(2''-ブチルカルバモイルプロピル)-2', 2'-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-4'-イルメチル]-3-メチルブチル}アミドから、白色フォームの形で(2 R, 4 S, 5 S, 7 R)-1-ベンジル-1 H-インドール-3-カルボン酸N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピルオクチル]アミドが得られる。 R_f (L) = 0.55。

【0341】b) 146 mgの(2 R, 4' S, 5' S, 2'' R)-1-(2-メトキシエチル)-1 H-インドール-3-カルボン酸N-{2-[5'-(2''-ブチルカルバモイルプロピル)-2', 2'-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-4'-イルメチル]-3-メチルブチル}アミドから、無色オイルの形で(2 R, 4 S, 5 S, 7 R)-1-(2-メトキシエチル)-1 H-インドール-3-カルボン酸N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピルオクチル]アミドが得られる。 R_f (L) = 0.52。

【0342】c) 77 mgの(2 R, 4' S, 5' S, 2'' R)-1-ビリジン-2-イル-1 H-インドール-3-カルボン酸N-{2-[5'-(2''-ブチルカルバモイルプロピル)-2', 2'-ジメチル-1, 3

-オキサゾリジン-4'-イルメチル]-3-メチルブチル}アミドから、10 gのシリカゲル上でのFC(溶離液S)による精製を伴って、無色フォームの形で(2 R, 4 S, 5 S, 7 R)-1-ビリジン-2-イル-1 H-インドール-3-カルボン酸N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピルオクチル]アミドが得られる。 R_f (W) = 0.54。

【0343】d) 67 mgの(2 R, 4' S, 5' S, 2'' R)-1-(2-メトキシベンジル)-1 H-インドール-3-カルボン酸N-{2-[5'-(2''-ブチルカルバモイルプロピル)-2', 2'-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-4'-イルメチル]-3-メチルブチル}アミドから、無色フォームの形で(2 R, 4 S, 5 S, 7 R)-1-(2-メトキシベンジル)-1 H-インドール-3-カルボン酸N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピルオクチル]アミドが得られる。 R_f (L) = 0.61。

【0344】実施例11: 実施例5に記載したのと同様な方法で、脱Boc (Boc 基の除去)により次の化合物を調製する:

【0345】a) 93 mgの(2 R, 4 S, 5 S, 7 R)-1-ベンジル-1 H-インドール-3-カルボン酸N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピルオクチル]アミドから、(2 R, 4 S, 5 S, 7 R)-1-ベンジル-1 H-インドール-3-カルボン酸N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピルオクチル)アミド塩酸塩が得られる。 R_f (W) = 0.32。HPLC R_t = 13.8分。MS (FAB) m/e = 535 (M^+ + 1)。

【0346】b) 89 mgの(2 R, 4 S, 5 S, 7 R)-1-(2-メトキシエチル)-1 H-インドール-3-カルボン酸N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピルオクチル]アミドから、(2 R, 4 S, 5 S, 7 R)-1-(2-メトキシエチル)-1 H-インドール-3-カルボン酸N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピルオクチル)アミド塩酸塩が得られる。 R_f (W) = 0.29。HPLC R_t = 11.7分。MS (FAB) m/e = 503 (M^+ + 1)。

【0347】c) 60 mgの(2 R, 4 S, 5 S, 7 R)-1-ビリジン-2-イル-1 H-インドール-3-カルボン酸N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピルオクチル]アミドから、(2 R, 4 S, 5 S, 7 R)-1-ビリジン-2-イル-1 H-インドール-3-カルボン酸N-(4-アミノ-7-ブチルカル

127

バモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピルオクチル)アミド塩酸塩が得られる。R_f (W) = 0.24。HPLC R_t = 9.94分。MS (FAB) m/e = 536 (M⁺ + 1)。

【0348】d) 50 mgの(2R, 4S, 5S, 7R)-1-(2-メトキシベンジル)-1H-インドール-3-カルボン酸N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピルオクチル]アミドから、(2R, 4S, 5S, 7R)-1-(2-メトキシベンジル)-1H-インドール-3-カルボン酸N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピルオクチル)アミド塩酸塩が得られる。R_f (W) = 0.32。HPLC R_t = 14.0分。MS (FAB) m/e = 565 (M⁺ + 1)。

【0349】実施例12: 実施例5に記載したのと同様な方法で、(2R, 4S, 5S, 7R)-N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピルオクチル]-2-(3-メトキシプロポキシ)ベンズアミド(93 mg)から、(2R, 4S, 5S, 7R)-N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピルオクチル)-2-(3-メトキシプロポキシ)ベンズアミドが得られる。R_f (W) = 0.28。HPLC R_t = 11.9分。MS (FAB) m/e = 494 (M⁺ + 1)。

【0350】出発物質として使用する(2R, 4S, 5S, 7R)-N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピルオクチル]-2-(3-メトキシプロポキシ)ベンズアミドは次のようにして調製する:

【0351】a) (2R, 4S, 5S, 7R)-N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピルオクチル]-2-(3-メトキシプロポキシ)ベンズアミド: 実施例3に記載の方法に従って、135 mgの(2R, 4' S, 5' S, 2'' R)-N-{2-[5'-(2''-ブチルカルバモイルプロピル)-3'-(tert-ブトキシカルボニル)-2', 2'-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-4'-イルメチル]-3-メチルブチル}-2-(3-メトキシプロポキシ)ベンズアミドから、無色オイルの形で表題化合物が得られる。R_f (N) = 0.28。

【0352】b) (2R, 4' S, 5' S, 2'' R)-N-{2-[5'-(2''-ブチルカルバモイルプロピル)-3'-(tert-ブトキシカルボニル)-2', 2'-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-4'-イルメチル]-3-メチルブチル}-2-(3-メトキシプロポキシ)ベンズアミド: 実施例1に記載の方法に従って、100 mgの(2R, 4' S, 5' S, 2'' R)-3-[4'-(2''-アミノメチル-3''-メチルブチル)-3'-(tert-ブトキシカルボニル)-2', 2'-

128

ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-5'-イル]-2-メチルプロピオン酸N-(ブチル)アミドと95 mgの2-(3-メトキシプロポキシ)安息香酸から、淡黄色オイルの形で表題化合物が得られる。R_f (M) = 0.57。

【0353】実施例13: 実施例1a)に記載したのと同様な(2R, 4' S, 5' S, 2'' R)-3-[4'-(3''-アジド-2''-メチルプロピル)-3'-(tert-ブトキシカルボニル)-2', 2'-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-5'-イル]-2-メチルプロピオン酸N-(ブチル)アミド(0.67 g)の水添分解により、淡黄色オイルの形で(2R, 4' S, 5' S, 2'' R)-3-[4'-(3''-アミノ-2''-メチルプロピル)-3'-(tert-ブトキシカルボニル)-2', 2'-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-5'-イル]-2-メチルプロピオン酸N-(ブチル)アミドが得られる。R_f (W) = 0.33。

【0354】出発物質として使用する(2R, 4' S, 5' S, 2'' R)-3-[4'-(3''-アジド-2''-メチルプロピル)-3'-(tert-ブトキシカルボニル)-2', 2'-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-5'-イル]-2-メチルプロピオン酸N-(ブチル)アミドは次のようにして調製する:

【0355】a) (2R, 4' S, 5' S, 2'' R)-3-[4'-(3''-アジド-2''-メチルプロピル)-3'-(tert-ブトキシカルボニル)-2', 2'-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-5'-イル]-2-メチルプロピオン酸N-(ブチル)アミド: 実施例1c)および1b)に記載したのと同様な方法で、(2R, 4' S, 5' S, 2'' R)-3-[3'-(tert-ブトキシカルボニル)-4'-(3''-ヒドロキシ-2''-メチルプロピル)-2', 2'-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-5'-イル]-2-メチルプロピオン酸N-(ブチル)アミド(0.85 g)から、FC(100 g)のシリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン 3:1)による精製後、淡黄色オイルの形で表題化合物(0.86 g)が得られる。R_f (E) = 0.71。

【0356】b) (2R, 4' S, 5' S, 2'' R)-3-[3'-(tert-ブトキシカルボニル)-4'-(3''-ヒドロキシ-2''-メチルプロピル)-2', 2'-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-5'-イル]-2-メチルプロピオン酸N-(ブチル)アミド: 実施例1d), 1e)および1f)に記載したのと同様な方法で、(1) {Ru₂Cl₄ [(S)-BINAP]}₂ NEt₃ (0.057 g)の存在下での無水メタノール中の(2S, 3S, 5R)-2-[6-(ベンジルオキシメチル)-3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル]-N-(ブチル)アクリルアミド(A)(3.17 g)の立体選択的水素化、次いで(2) p-トルエンスルホン酸の存在下での2', 2'-ジメトキシプロ

ンとの反応によるN、O-アセタール化と、生成した
(2R, 4'S, 5'S, 2''R)-3-[4'-
(3''-ベンジルオキシ-2''-メチルプロピル)-
3'- (tert-ブトキシカルボニル)-2', 2'-ジ
メチル-1, 3-オキサゾリジン-5'-イル]-2-
メチルプロピオン酸N-(ブチル)アミド [R_f (E)
=0.64] と (2S, 4'S, 5'S, 2''R)-3-
[4'- (3''-ベンジルオキシ-2''-メチルプロピ
ル)-3'- (tert-ブトキシカルボニル)-2',
2'-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-5'-イ
ル]-2-メチルプロピオン酸N-(ブチル)アミド
[R_f (E)=0.54] の約9:1ジアステレオマー混合
物の100 qのシリカゲル上でのFC (ヘキサン/酢酸エ
チル 5:1から酢酸エチルへの溶離液勾配) によるクロマ
トグラフィー分離、次いで(3) 生成した(2R, 4'
S, 5'S, 2''R)-3-[4'- (3''-ベンジル
オキシ-2''-メチルプロピル)-3'- (tert-ブ
トキシカルボニル)-2', 2'-ジメチル-1, 3-オ
キサゾリジン-5'-イル]-2-メチルプロピオン酸
N-(ブチル)アミドの10%パラジウム/炭素上での水
添分解により、無色オイル (1.46 q; 50 qのシリカゲ
ル上でのFCによる粗製アルコールの精製、Dからヘキ
サン/酢酸エチル 1:3への溶離液勾配) の形で立体異性
的に純粋な表題化合物が得られる。R_f (ヘキサン/酢酸
エチル 1:3) =0.29。

【0357】c) (2S, 3S, 5R)-2-[6-
ベンジルオキシ-3-(tert-ブトキシカルボニル)アミ
ノ-2-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル]-N-(ブ
チル)アクリルアミド(A)と(2R, 3S, 5R)-
2-[6-ベンジルオキシ-3-(tert-ブトキシカル
ボニル)アミノ-2-ヒドロキシ-5-メチルヘキ
シル]-N-(ブチル)アクリルアミド(B): 実施例
1 h)に記載したのと同様な方法で、トルエン中の1.2 M水
素化ジイソブチルアルミニウム溶液の存在下での(2
S, 4R)-5-ベンジルオキシ-2-(tert-ブトキ
シカルボニル)アミノ-4-メチルペンタン酸メチルエ
ステル (9.51 q) の還元により、まず淡黄色オイルの形
で(2S, 4R)-5-ベンジルオキシ-2-(tert-
ブトキシカルボニル)アミノ-4-メチルペンタナール
(8.2 qの粗生成物)を得る。この粗製アルデヒドを更
に精製せずに、実施例1 a)に記載したのと同様に反応さ
せる。こうして得られた粗生成物 (17.1 q) は2つのジ
アステレオマーAとBの約1:1.45混合物を含んで成る。
2つのジアステレオマーの分離を伴うシリカゲル上での
カラムクロマトグラフィー (0.6 kq, CからEへの溶離
液勾配) による精製により、蠟状固体の形の表題化合物
A (2.05 q) [R_f (E)=0.43; MS (FAB) m/e = 46
3 (M⁺ + 1)] と淡黄色オイルの形の表題化合物B
(3.01 q) [R_f (E)=0.35; MS (FAB) m/e = 463
(M⁺ + 1)] が得られる。

【0358】d) (2S, 4R)-5-ベンジルオキシ
-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-メチ
ルペンタン酸メチルエステル: 実施例1 i)および1 j)と
同様な方法で、(2S, 2'R, 5R)-2-(3'-
ベンジルオキシ-2'-メチルプロピル)-2, 5-ジ
ヒドロ-5-イソプロピル-3, 6-ジメトキシピラジ
ン (18.4 q) をまず1 N塩酸溶液 (215 ml) の存在下で
加水分解し、次いでHunig 塩基の存在下でジ-tert-ブ
チルジカーボネートと反応させる。FC (0.9kqのシリ
カゲル、溶離液A) により精製すると、無色オイルの形
で表題化合物 (16.0 q) が得られる。R_f (C) =0.5
4。

【0359】e) (2S, 2'R, 5R)-2-(3'-
ベンジルオキシ-2'-メチルプロピル)-2, 5-
ジヒドロ-5-イソプロピル-3, 6-ジメトキシピラ
ジン: 無水テトラヒドロフラン (230 ml) 中の(2R)
-2, 5-ジヒドロ-2-イソプロピル-3, 6-ジメ
トキシピラジン (14.7 ml) の溶液を、実施例1 k)に記載
したのと同様にして、まずヘキサン中の1.6 M n-ブ
チルリチウム溶液 (47.4 ml) と反応させ、次いでテトラ
ヒドロフラン (115 ml) 中の2 (S)-3-ベンジルオ
キシ-2-メチルプロピルプロミド (20.0 q) と反応さ
せる。反応混合物を後処理した後、油状粗生成物をFC
(0.9 kqのシリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン 5:95)
により精製する。(2R, 2'R, 5R)-ジアステレ
オマー (1.1 q; 帯黄色オイル; R_f (酢酸エチル/ヘ
キサン 1:6) =0.27) に加えて、帯黄色オイルの形で立
体異性的に純粋な表題化合物 (18.4 q; R_f (酢酸エチ
ル/ヘキサン 1:6) =0.33) が得られる。

【0360】実施例14: 実施例5に記載したのと同様な
方法で、(2R, 4S, 5S, 7R)-N-[4-(te
rt-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモ
イル-5-ヒドロキシ-2-メチルオクチル]-2-
(3-メトキシプロポキシ)ベンズアミド (82 mg) か
ら、(2R, 4S, 5S, 7R)-N-(4-アミノ-
7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-メチル
オクチル)-2-(3-メトキシプロポキシ)ベンズア
ミド塩酸塩が得られる。R_f (W) =0.25。HPLC R_t
=9.0 分。MS (FAB) m/e = 466 (M⁺ + 1)。

【0361】出発物質として使用する(2R, 4S, 5
S, 7R)-N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)
アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-
メチルオクチル]-2-(3-メトキシプロポキシ)
ベンズアミドは次のようにして調製する:

【0362】a) (2R, 4S, 5S, 7R)-N-
[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチ
ルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-メチルオクチ
ル]-2-(3-メトキシプロポキシ)ベンズアミド:
実施例3に記載の方法に従って、134 mgの(2R, 4'
S, 5'S, 2''R)-N-[3-[5'-(2''-ブ

131

チルカルバモイルプロピル) - 3' - (tert-ブトキシカルボニル) - 2', 2' - ジメチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 4' - イル) - 2 - メチルプロピル} - 2 - (3 - メトキシプロポキシ) ベンズアミドから、帯黄色オイルの形で表題化合物が得られる。R_f (L) = 0.36。

【0363】b) (2R, 4' S, 5' S, 2''R) - N - {3 - [5' - (2''-ブチルカルバモイルプロピル) - 3' - (tert-ブトキシカルボニル) - 2', 2' - ジメチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 4' - イル] - 2 - メチルプロピル} - 2 - (3 - メトキシプロポキシ) ベンズアミド: 実施例 1 に記載の方法に従って、100 mg の (2R, 4' S, 5' S, 2''R) - 3 - [4' - (3''-アミノ - 2''-メチルプロピル) - 3' - (tert-ブトキシカルボニル) - 2', 2' - ジメチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 5' - イル] - 2 - メチルプロピオン酸 N - (ブチル) アミドと 102 mg の 2 - (3 - メトキシプロポキシ) 安息香酸から、淡黄色オイルの形で表題化合物が得られる。R_f (L) = 0.43。

【0364】実施例 15: ジクロロメタン (40 ml) 中の 2 - (3 - メトキシプロポキシ) 安息香酸 (1.7 g)、ビス (2 - オキソ - 3 - オキサゾリジニル) ホスフィン酸クロリド (1.90 g) およびトリエチルアミン (2.81 ml) の混合物を室温で 60 分間攪拌する。次いで 40 ml のジクロロメタンと 4 - ジメチルアミノピリジン (380 mg) 中の (3 S, 5 S, 1' S, 3' S) - 5 - [3' - アミノメチル - 1' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 4' - メチルベンチル] - 3 - イソプロピルジヒドロフラン - 2 - オン (1.80 g) の溶液を加え、反応混合物を一晩攪拌する。ジクロロメタン (200 ml) を加えた後、有機相を希水酸化ナトリウム溶液 (pH 9)、希水性塩酸および飽和塩化ナトリウム溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮する。シリカゲル上での FC (溶離液 R) により、淡黄色オイルの形で (2 S, 2' S, 2''S, 4''S) - N - {2 - [2' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 2' - (4''-イソプロピル - 5''-オキソテトラヒドロフラン - 2''-イル) エチル] - 3 - メチルブチル} - 2 - (3 - メトキシプロポキシ) ベンズアミド (2.70 g) が得られる。R_f (E) = 0.30。MS (FAB) m/e = 563 (M⁺ + 1)。

【0365】出発物質として使用する (3 S, 5 S, 1' S, 3' S) - 5 - [3' - アミノメチル - 1' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 4' - メチルベンチル] - 3 - イソプロピルジヒドロフラン - 2 - オンは次のようにして調製する:

【0366】a) (3 S, 5 S, 1' S, 3' S) - 5 - [3' - アミノメチル - 1' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 4' - メチルベンチル] - 3 - イソプロピルジヒドロフラン - 2 - オン: 酢酸エチル (500 m

132

l) 中に溶かし (3 S, 5 S, 1' S, 3' S) - 5 - [3' - アジドメチル - 1' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 4' - メチルベンチル] - 3 - イソプロピルジヒドロフラン - 2 - オン (12.4 g) を、10% Pd / C (2.5 g) の存在下で室温で且つ常圧下で 3 時間水素化する。Hyflo[®] 上で濾過し、そして溶媒を留去すると白色固体 (11.3 g) の形で表題化合物が得られる。R_f (W) = 0.34。m.p. = 136-138 °C (ジクロロメタン/ヘキサンから再結晶したもの)。

【0367】b) (3 S, 5 S, 1' S, 3' S) - 5 - [3' - アジドメチル - 1' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 4' - メチルベンチル] - 3 - イソプロピルジヒドロフラン - 2 - オン: 1, 3 - ジメチル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 (1H) - ビリミジン (290 ml) 中の (2 S, 2' S, 2''S, 4''S) - メタンスルホン酸 N - (tert-ブトキシカルボニル) - 2 - [2' - アミノ - 2' - (4''-イソプロピル - 5''-オキソテトラヒドロフラン - 2''-イル) エチル] - 3 - メチルブチルエステル (30.2 g) とアジ化ナトリウム (22.5 g) の混合物を 50 °C で一晩攪拌する。反応混合物を冷却した後、ジクロロメタン (650 ml) を加え、有機相を pH 8 の水 (140 ml) と飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮する。粗生成物をシリカゲル上での FC (2 kg のシリカゲル、溶離液 B) により精製すると白色固体の形で表題化合物 (23.6 g) が得られる。R_f (C) = 0.36。m.p. = 78-81 °C。MS (FAB) m/e = 383 (M⁺ + 1)。

【0368】c) (2 S, 2' S, 2''S, 4''S) - メタンスルホン酸 N - (tert-ブトキシカルボニル) - 2 - [2' - アミノ - 2' - (4''-イソプロピル - 5''-オキソテトラヒドロフラン - 2''-イル) エチル] - 3 - メチルブチルエステル: ジクロロメタン (750 ml) 中の (3 S, 5 S, 1' S, 3' S) - N - (tert-ブトキシカルボニル) - 5 - (1' - アミノ - 3' - ヒドロキシメチル - 4' - メチルベンチル) - 3 - イソプロピルジヒドロフラン - 2 - オン (24.8 g) の溶液に、-10 °C において攪拌しながら、まずトリエチルアミン (14.5 ml) を加え、次いで 10 分間に渡りメタンスルホン酸クロリド (5.64 ml) を加える。-10 °C で更に 30 分間攪拌した後、反応混合物を酢酸エチル (1 リットル) 上に注意深く注ぐ。有機相を 0.5 M 水性 H₃PO₄ 溶液、飽和炭酸水素ナトリウム溶液および飽和塩化ナトリウム溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして濃縮する。放置するとゆっくり結晶化する粗生成物 (31.1 g、無色オイル) の形で表題化合物が得られる。R_f (E) = 0.63。

【0369】d) (3 S, 5 S, 1' S, 3' S) - N - (tert-ブトキシカルボニル) - 5 - (1' - アミノ - 3' - ヒドロキシメチル - 4' - メチルベンチル) - 3 - イソプロピルジヒドロフラン - 2 - オン: 酢酸エチ

50

ル(250 ml)中の(3S, 5S, 1'S, 3'S)-5-(1'-アジド-3'-ヒドロキシメチル-4'-メチルベンチル)-3-イソプロピルジヒドロフラン-2-オン(24.8 g)の溶液を10%Pd/C(8.68 g)の存在下で室温にて且つ常圧下で24時間水素化する。Hyflo[®]上で濾過し、次いで酢酸エチルでの洗浄と濃縮を繰り返す。生成した粗製の(3S, 5S, 1'S, 3'S)-5-(1'-アミノ-3'-ヒドロキシメチル-4'-メチルベンチル)-3-イソプロピルジヒドロフラン-2-オン(23.0 g; 無色オイル; R_f (W)=0.67)を酢酸エチル(500 ml)に溶かし、0~5℃で攪拌しながら、そこにまずN-エチルジイソプロピルアミン(23.7 ml)を加え、次に酢酸エチル(100 ml)中のジ-tert-ブチルジカーボネート(21.0 g)の溶液を滴下添加する。室温に温めた後、攪拌を一晩続ける。反応混合物を濃縮し、油状残渣をFC(250 gのシリカゲル、溶離液D)により精製する。白色固体の形で表題化合物(24.9 g)が得られる。 R_f (ジクロロメタン/メタノール 1:1)=0.64, m.p.=126-128℃(ジエチルエーテル)。MS (FAB) m/e=358 (M^+ +1)。

【0370】e) (3S, 5S, 1'S, 3'S)-5-(1'-アジド-3'-ヒドロキシメチル-4'-メチルベンチル)-3-イソプロピルジヒドロフラン-2-オン: 無水テトラヒドロフラン(180 ml)中の(2S, 2'S, 2''S, 4''S)-[2'-アジド-2'-(4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メチル酪酸(8.0 g)の溶液に、-10℃において、トリエチルアミン(5.62 ml)とクロロ蟻酸メチルエステル(2.59 ml)を順次滴下添加する。次いで白色懸濁液を最初に-10℃で1時間攪拌し、次いで0℃で2時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチル(100 ml)で希釈し、有機相を氷冷0.5 N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム溶液および水で順次洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮する。淡黄色油状残渣をテトラヒドロフラン(160 ml)中に取り、-20℃で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム(1.12 g)を分割して添加する。次いで10分間に渡りメタノール(1.5 ml)を滴下添加する(わずかに発熱反応)。わずかに濁った混合物をゆっくり0~5℃に温め、その温度で一晩攪拌し、次いで1 N塩酸(39 ml)を滴下添加し、そして水相を酢酸エチル(100 ml)で抽出する。有機相を中性になるまで氷冷1 N炭酸ナトリウム溶液(70 ml)と次いで飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮する。高真空下で乾燥すると淡黄色オイル(7.18 g)の形で表題化合物が得られる。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル 5:1→3:1の溶離液勾配)後に分析上純粋な生成物(淡黄色オイル)が得られる。 R_f (ヘキサン/酢酸エチル 1:1)=0.50。

【0371】実施例16: ジクロロメタン(40 ml)中の2

-(4-メトキシブトキシ)安息香酸(1.7 g)、ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド(1.90 g)およびトリエチルアミン(2.81 ml)の混合物を室温で60分間攪拌する。次いでジクロロメタン(40 ml)と4-ジメチルアミノピリジン(380 mg)の中の(3S, 5S, 1'S, 3'S)-5-(3'-アミノメチル-1'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4'-メチルベンチル)-3-イソプロピルジヒドロフラン-2-オン(1.80 g)の溶液を加え、反応混合物を一晩攪拌する。ジクロロメタン(200 ml)を加えた後、有機相を希水酸化ナトリウム溶液(pH 9)、希水性塩酸および飽和塩化ナトリウム溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮する。シリカゲル上でのFC(溶離液R)により、淡黄色オイルの形で(2S, 2'S, 2''S, 4''S)-N-{2-[2'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メチルブチル}-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミド(2.70 g)が得られる。 R_f (E)=0.30, MS (FAB) m/e=563 (M^+ +1)。

【0372】出発物質として使用する2-(4-メトキシブトキシ)安息香酸は次のようにして調製する:

【0373】a) 2-(3-メトキシブトキシ)安息香酸: 実施例1に記載したのと同様な方法で、エタノールと水の2:1混合物(30 ml)中で2-(4-メトキシブトキシ)安息香酸エチルエステル(4.35 g)を1 N水酸化ナトリウム溶液(17.3 ml)により加水分解する。反応が終わったら、ジクロロメタン(30 ml)を加え、1 M硫酸水素カリウム溶液の添加により水相を酸性にし、ジクロロメタン(3×40 ml)で抽出する。有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮する。放置すると結晶化する無色オイルの形で表題化合物が得られる。 R_f (E)=0.39。

【0374】b) 2-(4-メトキシブトキシ)安息香酸エチルエステル: アセトニトリル(50 ml)中のサリチル酸エチルエステル(2.63 ml)、粉末状炭酸カリウム(3.10g)およびヨウ化カリウム(10 mg)の混合物に、還流下で、アセトニトリル(15 ml)中の4-メトキシブチルプロミド(4.5 g)の溶液を滴下添加し、次いで反応混合物を一晩攪拌する。冷却した後、濾過し、濾液を濃縮し、残渣を高真空下で乾燥する。淡黄色オイルの形で表題化合物(4.4 g)が得られる。 R_f (C)=0.28。

【0375】実施例17: 実施例15に記載したのと同様な方法で、そして下記に詳細に特記しない限りシリカゲル上でのFC(溶離液CまたはD)によるその後の精製を伴って、次の化合物を調製する:

【0376】a) 80 mgの(3S, 5S, 1'S, 3'S)-5-(3'-アミノメチル-1'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4'-メチルベンチル)-3-イソプロピルジヒドロフラン-2-オンと81 mgの2

135

ープロボキシ安息香酸から、帯黄色オイルの形で (2 S, 2' S, 2'' S, 4'' S) - N - {2 - [2' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-2' - (4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル) エチル] - 3-メチルブチル} - 2-プロボキシベンズアミドが得られる。R, (E) = 0.39。

【0377】b) 100 mgの (3 S, 5 S, 1' S, 3' S) - 5 - [3' - アミノメチル-1' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4' - メチルベンチル] - 3-イソプロピルジヒドロフラン-2-オンと110 mgの2- (2-メトキシエトキシ) 安息香酸から、無色オイルの形で (2 S, 2' S, 2'' S, 4'' S) - N - {2 - [2' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-2' - (4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル) エチル] - 3-メチルブチル} - 2- (2-メトキシエトキシ) ベンズアミドが得られる。R, (E) = 0.28。

【0378】c) 100 mgの (3 S, 5 S, 1' S, 3' S) - 5 - [3' - アミノメチル-1' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4' - メチルベンチル] - 3-イソプロピルジヒドロフラン-2-オンと102 mgの2- (メトキシメトキシ) 安息香酸から、無色オイルの形で (2 S, 2' S, 2'' S, 4'' S) - N - {2 - [2' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-2' - (4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル) エチル] - 3-メチルブチル} - 2- (メトキシメトキシ) ベンズアミドが得られる。R, (E) = 0.40。

【0379】d) 100 mgの (3 S, 5 S, 1' S, 3' S) - 5 - [3' - アミノメチル-1' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4' - メチルベンチル] - 3-イソプロピルジヒドロフラン-2-オンと135 mgの2- [2- (2-メトキシエトキシ) エトキシ] 安息香酸から、帯黄色オイルの形で (2 S, 2' S, 2'' S, 4'' S) - N - {2 - [2' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-2' - (4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル) エチル] - 3-メチルブチル} - 2- [2- (2-メトキシエトキシ) エトキシ] ベンズアミドが得られる。R, (E) = 0.20。

【0380】e) 100 mgの (3 S, 5 S, 1' S, 3' S) - 5 - [3' - アミノメチル-1' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4' - メチルベンチル] - 3-イソプロピルジヒドロフラン-2-オンと135 mgの4-メトキシ-2- (3-メトキシプロボキシ) 安息香酸から、帯黄色オイルの形で (2 S, 2' S, 2'' S, 4'' S) - N - {2 - [2' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-2' - (4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル) エチル] - 3-メチルブチル} - 4-メトキシ-2- (3-メトキシプロボキシ) ベンズアミドが得られる。R, (L) = 0.80。

136

ロボキシ) ベンズアミドが得られる。R, (L) = 0.80。

【0381】f) 100 mgの (3 S, 5 S, 1' S, 3' S) - 5 - [3' - アミノメチル-1' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4' - メチルベンチル] - 3-イソプロピルジヒドロフラン-2-オンと135 mgの4-メトキシ-3- (3-メトキシプロボキシ) 安息香酸から、帯黄色オイルの形で (2 S, 2' S, 2'' S, 4'' S) - N - {2 - [2' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-2' - (4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル) エチル] - 3-メチルブチル} - 4-メトキシ-3- (3-メトキシプロボキシ) ベンズアミドが得られる。R, (L) = 0.71。

【0382】g) 100 mgの (3 S, 5 S, 1' S, 3' S) - 5 - [3' - アミノメチル-1' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4' - メチルベンチル] - 3-イソプロピルジヒドロフラン-2-オンと109 mgの2- (プロボキシメチル) 安息香酸から、帯黄色オイルの形で (2 S, 2' S, 2'' S, 4'' S) - N - {2 - [2' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-2' - (4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル) エチル] - 3-メチルブチル} - 2- (プロボキシメチル) ベンズアミドが得られる。R, (E) = 0.46。

【0383】h) 80 mgの (3 S, 5 S, 1' S, 3' S) - 5 - [3' - アミノメチル-1' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4' - メチルベンチル] - 3-イソプロピルジヒドロフラン-2-オンと101 mgの2- [2- (メトキシメトキシ) エトキシ] 安息香酸から、帯黄色オイルの形で (2 S, 2' S, 2'' S, 4'' S) - N - {2 - [2' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-2' - (4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル) エチル] - 3-メチルブチル} - 2- [2- (メトキシメトキシ) エトキシ] ベンズアミドが得られる。R, (E) = 0.38。

【0384】i) 50 mgの (3 S, 5 S, 1' S, 3' S) - 5 - [3' - アミノメチル-1' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4' - メチルベンチル] - 3-イソプロピルジヒドロフラン-2-オンと75 mgの2-アセトアミド安息香酸から (室温で48時間に次いで50℃で12時間の反応)、20 gのシリカゲル上でのFC (溶離液D) による粗生成物のその後の精製を伴って、帯黄色オイルの形で (2 S, 2' S, 2'' S, 4'' S) - N - {2 - [2' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-2' - (4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル) エチル] - 3-メチルブチル} - 2-アセトアミドベンズアミドが得られる。R, (E) = 0.25。

【0385】j) 120 mgの (3 S, 5 S, 1' S, 3' S) - 5 - [3' - アミノメチル-1' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4' - メチルベンチル] - 3-イソプロピルジヒドロフラン-2-オンと75 mgの2-アセトアミド安息香酸から (室温で48時間に次いで50℃で12時間の反応)、20 gのシリカゲル上でのFC (溶離液D) による粗生成物のその後の精製を伴って、帯黄色オイルの形で (2 S, 2' S, 2'' S, 4'' S) - N - {2 - [2' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-2' - (4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル) エチル] - 3-メチルブチル} - 2-アセトアミドベンズアミドが得られる。R, (E) = 0.25。

S)-5-[3'-アミノメチル-1'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4'-メチルベンチル]-3-イソプロピルジヒドロフラン-2-オンと143 mgの2-(3-メトキシプロポキシ)ニコチン酸から、30 gのシリカゲル上でのFC(溶離液S)による粗生成物のその後の精製を伴って、黄色オイルの形で(2S, 2'S, 2''S, 4''S)-N-{2-[2'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メチルブチル}-2-(3-メトキシプロポキシ)ニコチンアミドが得られる。R_f(W)=0.77。

[0386]k) 120 mgの(3S, 5S, 1'S, 3'S)-5-[3'-アミノメチル-1'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4'-メチルベンチル]-3-イソプロピルジヒドロフラン-2-オンと151 mgの3-(4-メトキシブトキシ)ピリジン-2-カルボン酸から、30 gのシリカゲル上でのFC(溶離液T)による粗生成物のその後の精製を伴って、黄色オイルの形で(2S, 2'S, 2''S, 4''S)-N-{2-[2'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メチルブチル}-3-(4-メトキシブトキシ)ピリジン-2-カルボン酸アミドが得られる。R_f(W)=0.70。

[0387]l) 50 mgの(3S, 5S, 1'S, 3'S)-5-[3'-アミノメチル-1'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4'-メチルベンチル]-3-イソプロピルジヒドロフラン-2-オンと63 mgの2-[2-(アセトアミド)エトキシ]安息香酸から、10 gのシリカゲル上でのFC(溶離液T)による粗生成物のその後の精製を伴って、オイルの形で(2S, 2'S, 2''S, 4''S)-N-{2-[2'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メチルブチル}-2-[2-(アセトアミド)エトキシ]ベンズアミドが得られる。R_f(W)=0.65。

[0388]m) 100 mgの(3S, 5S, 1'S, 3'S)-5-[3'-アミノメチル-1'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4'-メチルベンチル]-3-イソプロピルジヒドロフラン-2-オンと125 mgの2-(4-メトキシブタ-2-エノキシ)安息香酸から、10 gのシリカゲル上でのFC(溶離液S)による粗生成物のその後の精製を伴って、オイルの形で(2S, 2'S, 2''S, 4''S)-N-{2-[2'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メチルブチル}-2-(4-メトキシブタ-2-エノキシ)ベンズアミドが得られる。R_f(W)

=0.79。

[0389]n) 100 mgの(3S, 5S, 1'S, 3'S)-5-[3'-アミノメチル-1'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4'-メチルベンチル]-3-イソプロピルジヒドロフラン-2-オンと137 mgの2-(4-メトキシブトキシ)-4-メチル安息香酸から、25 gのシリカゲル上でのFC(溶離液S)による粗生成物のその後の精製を伴って、淡黄色オイルの形で(2S, 2'S, 2''S, 4''S)-N-{2-[2'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メチルブチル}-2-(4-メトキシブトキシ)-4-メチルベンズアミドが得られる。R_f(W)=0.81。

[0390]o) 100 mgの(3S, 5S, 1'S, 3'S)-5-[3'-アミノメチル-1'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4'-メチルベンチル]-3-イソプロピルジヒドロフラン-2-オンと134 mgの2-(5-メトキシペンチン)安息香酸から、淡黄色オイルの形で(2S, 2'S, 2''S, 4''S)-N-{2-[2'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メチルブチル}-2-(5-メトキシペンチン)ベンズアミドが得られる。R_f(L)=0.79。

[0391]下記に詳細に特記しない限り、出発物質として使う安息香酸誘導体は、実施例1, 2, 16および50に記載したのと同様な方法で対応する前駆体から調製されるか、または標準的な一般法に従って得られる。

[0392]A) 2-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)安息香酸エチルエステル: 2-(2-メトキシエトキシ)エチルブロミド(2.25 g)と触媒量のヨウ化カリウム(20mg)を、85°Cにおいて無水N, N-ジメチルホルムアミド(50 ml)中のサリチル酸エチルエステル(1.86 g)と炭酸カリウム粉末(1.85 g)の懸濁液に添加する。この混合物を85°Cで一晩攪拌し、冷却した後、濾過し、濃縮する。FC(100 gのシリカゲル、溶離液C)により精製すると淡黄色オイル(2.89 g)が得られる。R_f(D)=0.29。

[0393]B) 2-プロポキシメチル安息香酸: アルカリ加水分解により、2-プロポキシメチル安息香酸プロピルエステルから、淡黄色固体の形で表題化合物が得られる。R_f(ヘキサン/酢酸エチル/氷酢酸 50:50:1)=0.63; MS(EI) m/e=194 (M⁺)。

[0394]出発物質として使う2-プロポキシメチル安息香酸プロピルエステルは次のようにして調製する:

[0395]a) 2-プロポキシメチル安息香酸プロピルエステル: 80%油中分散液の形の水素化ナトリウム(0.38 g)を、室温において攪拌しながら、無水N, N-ジメチルホルムアミド(20 ml)中の J. Am. Chem. So

c. (1989) 111, 1465-1473に記載の手順に従って調製した2-(ヒドロキシメチル)安息香酸カリウム(3.0 g)の溶液に加える。30分間攪拌した後、プロピルヨード(8.05 g)を滴下添加し、該混合物を80°Cに加熱し、そして20時間攪拌を続ける。室温に冷却した後、反応混合物を氷水(50 ml)上に注ぎ、水相をジエチルエーテル(3×40ml)で抽出する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮する。粗生成物をFC(80 gのシリカゲル、溶離液B)により精製すると黄色オイルの形で2-プロポキシメチル安息香酸プロピルエステル(0.69 g) 10
 が得られる。 $R_f(D)=0.30$ 。

【0396】C) 2-(2-(メトキシメトキシ)エトキシ)安息香酸エチルエステル: アセトン(30 ml)中に溶かした2-(2-メトキシメトキシ)エチルクロリド(5.62 g)とヨウ化カリウム(4.5 g)を、無水アセトン(50 ml)と無水ジメチルスルホキシド(100 ml)中のサリチル酸エチルエステル(4.43 ml)と炭酸カリウム粉末(4.99 g)の混合物に添加する。この混合物を70°Cで2日間攪拌する。冷却した後、懸濁液を濾過し、濾液を濃縮し、残渣をFC(400 gのシリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル 5:1)により精製する。少量の未同定の副生成物を含む帯黄色オイル(3.8 g)の形で表題化合物が得られる。 $R_f(C)=0.35$ 。

【0397】D) 2-(4-メトキシブタ-2-エノキシ)安息香酸メチルエステル: 30%メタノール性ナトリウムメトキシド溶液(8.83 ml)を無水メタノール(70 ml)中の2-(4-プロモブタ-2-エノキシ)安息香酸メチルエステル(12.1 g)の溶液に60°Cにて30分間に渡り滴下添加し、そして該混合物を5時間攪拌する。通常の後処理とFC(ヘキサン/酢酸エチル 8:1)による精製により、淡黄色オイルの形で表題化合物(6.77 g) 20
 が得られる。 $R_f(C)=0.36$ 。

【0398】出発物質として使う2-(4-プロモブタ-2-エノキシ)安息香酸メチルエステルは次のようにして調製する: 1, 4-ジプロモブテン(28.1 g)をアセトニトリル(350 ml)中のサリチル酸メチルエステル(20.0 g)と無水炭酸カリウム(27.3 g)の混合物に添加する。この混合物を還流させながら4時間攪拌し、濾過し、濾液を濃縮する。FC(400 gのシリカゲル、溶離液C)によりオイルの形で表題化合物が得られる。 $R_f(C)=0.34$ 。

【0399】E) 2-(4-メトキシブトキシ)-4-メチル安息香酸: 2-(4-メトキシブトキシ)-4-メチル安息香酸メチルエステルのアルカリ加水分解により、淡黄色固体の形で表題化合物が得られる。 $R_f(\text{ヘキサン/酢酸エチル/氷酢酸 } 50:50:1)=0.38$ 。

【0400】出発物質として使う2-(4-メトキシブトキシ)-4-メチル安息香酸メチルエステルは次のようにして調製する: 実施例50f)に記載したのと同様に、2-(4-プロモブトキシ)-4-メチル安息香酸メチ 40

ルエステル($R_f(C)=0.47$)からオイルの形で表題化合物が得られる。 $R_f(C)=0.31$ 。

【0401】出発物質として使う2-(3-メトキシプロポキシ)ニコチン酸は次のようにして調製する:

【0402】a) 2-(3-メトキシプロポキシ)ニコチン酸: 実施例1に記載したのと同様なアルカリ加水分解により、2-(3-メトキシプロポキシ)ニコチン酸エチルエステルから黄色オイルの形で表題化合物が得られる。 $R_f(\text{ヘキサン/酢酸エチル/氷酢酸 } 50:25:3)=0.30$ 。

【0403】b) 2-(3-メトキシプロポキシ)ニコチン酸エチルエステル: Labaudiniere他(J. Med. Chem. 1992, 35, 4315-4324)により記載された手順に従って、トルエン(80 ml)中の2-ヒドロキシニコチン酸エチルエステル(1.67 g)、3-メトキシプロピルブロミド(2.3 g)および炭酸銀(1.38 g)を反応させる。粗生成物をFC(ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア 95:5:1)により精製すると、淡黄色オイルの形の1-(3-メトキシプロポキシ)-3-カルボエトキシ-2(1H)-ピリジノン(1.17 g) [$R_f(\text{ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア } 95:5:1)=0.59$]と、帯黄色オイルの形の表題化合物(0.93 g) [$R_f(\text{ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア } 95:5:1)=0.79$]が得られる。

【0404】出発物質として使う3-(4-メトキシブトキシ)ピコリン酸は次のようにして調製する:

【0405】a) 3-(4-メトキシブトキシ)ピコリン酸: 実施例1に記載したのと同様なアルカリ加水分解により、3-(4-メトキシブトキシ)ピコリン酸エチルエステルから固体の形で表題化合物が得られる。

【0406】b) 3-(4-メトキシブトキシ)ピコリン酸エチルエステル: Labaudiniere他(J. Med. Chem. 1992, 35, 4315-4324)により記載された手順に従って、3-ヒドロキシピコリン酸エチルエステル(2.0 g)と4-メトキシブチルブロミド(2.99 g)から、FC(ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア 95:5:1)によるその後の精製を伴って、黄色オイルの形で表題化合物(0.98 g)が得られる。 $R_f(\text{ヘキサン/酢酸エチル/氷酢酸 } 1:1:0.01)=0.21$ 。

【0407】実施例18: n-ブチルアミン(2 ml)中の(2S, 2'S, 2''S, 4''S)-N-{2-[2'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メチルブチル}-2-(3-メトキシプロポキシ)ベンズアミド(60mg)の溶液を50°Cにて40時間攪拌する。この混合物を濃縮し、油状残渣をFC(10 gのシリカゲル、Eからヘキサン/酢酸エチル 1:3への溶離液勾配)により精製する。帯黄色オイルの形で(2S, 4S, 5S, 7S)-N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモ 50

141

イル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル
ノニル}-2-(3-メトキシプロポキシ)ベンズアミ
ドが得られる。R_f (E)=0.07; HPLC R_t =18.4
分; MS (FAB) m/e =622 (M⁺ +1)。

【0408】実施例19: 実施例18に記載したのと同様な
方法で、n-ブチルアミン(2 ml)中の(2S, 2'
S, 2''S, 4''S)-N-{2-[2'-(tert-ブトキシカルボ
ニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オ
キソテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メチル
ブチル}-2-(4-メトキシプロ
キシ)ベンズアミド(71mg)の50°Cでの48時間の反応
と、10 gのシリカゲル上でのFC(Eからヘキサン/酢
酸エチル 1:4への溶離液勾配)による粗生成物のその後
の精製により、フォーム状固体の形で(2S, 4S, 5
S, 7S)-N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)
アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2
-イソプロピル-8-メチルノニル]-2-(4-メト
キシプロキシ)ベンズアミドが得られる。R_f (E) =
0.14。

【0409】実施例20: 実施例18に記載したのと同様な
方法で、n-ブチルアミンでのラクトン開環により次の
化合物を調製する:

【0410】a) 116 mgの(2S, 2'S, 2''S,
4''S)-N-{2-[2'-(tert-ブトキシカルボ
ニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オ
キソテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メ
チルブチル}-2-プロポキシベンズアミドから、オ
イルの形で(2S, 4S, 5S, 7S)-N-[4-
(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカル
バモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メ
チルノニル]-2-プロポキシベンズアミドが得られ
る。R_f (E) =0.19。

【0411】b) 75 mgの(2S, 2'S, 2''S,
4''S)-N-{2-[2'-(tert-ブトキシカルボ
ニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オ
キソテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メ
チルブチル}-2-(2-メトキシエトキシ)ベンズ
アミドから、フォーム状固体の形で(2S, 4S, 5
S, 7S)-N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)
アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2
-イソプロピル-8-メチルノニル]-2-(2-メト
キシエトキシ)ベンズアミドが得られる。R_f (E) =
0.06。

【0412】c) 88 mgの(2S, 2'S, 2''S,
4''S)-N-{2-[2'-(tert-ブトキシカルボ
ニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オ
キソテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メ
チルブチル}-2-(メトキシメトキシ)ベンズアミ
ドから、フォーム状固体の形で(2S, 4S, 5S, 7
S)-N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ

142

-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソ
プロピル-8-メチルノニル)-2-(メトキシメトキ
シ)ベンズアミドが得られる。R_f (E) =0.09。

【0413】d) 50 mgの(2S, 2'S, 2''S,
4''S)-N-{2-[2'-(tert-ブトキシカルボ
ニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オ
キソテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メ
チルブチル}-2-(2-(2-メトキシエトキシ)
エトキシ)ベンズアミドから、オイルの形で(2S, 4
S, 5S, 7S)-N-[4-(tert-ブトキシカルボ
ニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキ
シ-2-イソプロピル-8-メチルノニル]-2-[2-
(2-メトキシエトキシ)エトキシ]ベンズアミドが
得られる。R_f (F) =0.11。

【0414】e) 107 mgの(2S, 2'S, 2''S,
4''S)-N-{2-[2'-(tert-ブトキシカルボ
ニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オ
キソテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メ
チルブチル}-4-メトキシ-2-(3-メトキシブ
ロポキシ)ベンズアミドから、25 gのシリカゲル上での
FC(RからPへの溶離液勾配)による精製を伴って、
黄色オイルの形で(2S, 4S, 5S, 7S)-N-
[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチ
ルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-
8-メチルノニル]-4-メトキシ-2-(3-メトキシ
プロポキシ)ベンズアミドが得られる。R_f (L) =
0.63。

【0415】f) 96 mgの(2S, 2'S, 2''S,
4''S)-N-{2-[2'-(tert-ブトキシカルボ
ニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オ
キソテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メ
チルブチル}-4-メトキシ-3-(3-メトキシブ
ロポキシ)ベンズアミドから、実施例20e)に記載した通
りのFCによる精製を伴って、フォーム状固体の形で
(2S, 4S, 5S, 7S)-N-[4-(tert-ブト
キシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5
-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル]
-4-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)ベン
ズアミドが得られる。R_f (L) =0.53。

【0416】g) 70 mgの(2S, 2'S, 2''S,
4''S)-N-{2-[2'-(tert-ブトキシカルボ
ニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オ
キソテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メ
チルブチル}-2-プロポキシメチルベンズアミドか
ら、FC(25 gのシリカゲル、溶離液R)による精製を
伴って、フォーム状固体の形で(2S, 4S, 5S, 7
S)-N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ
-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソ
プロピル-8-メチルノニル]-2-プロポキシメチル
ベンズアミドが得られる。R_f (L) =0.56。

【0417】h) 60 mg の (2 S, 2' S, 2'' S, 4'' S) - N - {2 - [2' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-2' - (4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル) エチル] - 3 - メチルブチル} - 2 - [2 - (メトキシメトキシ) エトキシ] ベンズアミドから、帯黄色オイルの形で (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - [4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル] - 2 - [2 - (メトキシメトキシ) エトキシ] ベンズアミドが得られる。R_f (L) = 0.56。

【0418】i) 50 mg の (2 S, 2' S, 2'' S, 4'' S) - N - {2 - [2' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-2' - (4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル) エチル] - 3 - メチルブチル} - 2 - アセトアミドベンズアミドから、オイルの形で (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - [4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル] - 2 - アセトアミドベンズアミドが得られる。R_f (L) = 0.64。

【0419】j) 60 mg の (2 S, 2' S, 2'' S, 4'' S) - N - {2 - [2' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-2' - (4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル) エチル] - 3 - メチルブチル} - 2 - (3-メトキシプロポキシ) ニコチンアミドから、25 g のシリカゲル上での FC (O から P への溶離液勾配) による粗生成物の精製を伴って、無色オイルの形で (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - [4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル] - 2 - (3-メトキシプロポキシ) ニコチンアミドが得られる。R_f (L) = 0.56。

【0420】k) 65 mg の (2 S, 2' S, 2'' S, 4'' S) - N - {2 - [2' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-2' - (4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル) エチル] - 3 - メチルブチル} - 3 - (4-メトキシブトキシ) ピリジン-2-カルボン酸アミドから、25 g のシリカゲル上での FC (溶離液 V) による粗生成物の精製を伴って、黄色オイルの形で (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - [4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル] - 3 - (4-メトキシブトキシ) ピリジン-2-カルボン酸アミドが得られる。R_f (W) = 0.56。

【0421】l) 75 mg の (2 S, 2' S, 2'' S, 4'' S) - N - {2 - [2' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-2' - (4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル) エチル] - 3 -

メチルブチル} - 2 - [2 - (アセトアミド) エトキシ] ベンズアミドから、25 g のシリカゲル上での FC (T から V への溶離液勾配) による粗生成物の精製を伴って、オイルの形で (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - [4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル] - 2 - [2 - (アセトアミド) エトキシ] ベンズアミドが得られる。R_f (W) = 0.41。

【0422】m) 75 mg の (2 S, 2' S, 2'' S, 4'' S) - N - {2 - [2' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-2' - (4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル) エチル] - 3 - メチルブチル} - 2 - (4-メトキシブタ-2-エノキシ) ベンズアミドから、25 g のシリカゲル上での FC (S から V への溶離液勾配) による粗生成物の精製を伴って、固体の形で (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - [4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル] - 2 - (4-メトキシブタ-2-エノキシ) ベンズアミドが得られる。R_f (W) = 0.57。

【0423】n) 75 mg の (2 S, 2' S, 2'' S, 4'' S) - N - {2 - [2' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-2' - (4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル) エチル] - 3 - メチルブチル} - 2 - (4-メトキシブトキシ) - 4-メチルベンズアミドから、固体の形で (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - [4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル] - 2 - (4-メトキシブトキシ) - 4-メチルベンズアミドが得られる。R_f (W) = 0.63。

【0424】実施例 21: ジオキサン中の 4 N 塩酸溶液 (2 ml) を 0 °C において (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - [4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル] - 2 - (3-メトキシプロポキシ) ベンズアミド (50 mg) に添加する。反応混合物を 0 °C で 2 時間攪拌し (TLC モニタリング)、次いで激しく攪拌しながら凍結するまで高真空下で溶媒を即座に濃縮し、続いて凍結乾燥により溶媒を除去する。高真空下で乾燥した後、フォーム状固体の形で (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - (4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル) - 2 - (3-メトキシプロポキシ) ベンズアミド塩酸塩が得られる。R_f (W) = 0.31。HPLC R_t = 12.8 分。MS (FAB) m/e = 522 (M⁺ + 1)。

【0425】実施例 22: 実施例 21 に記載したのと同様な方法で、(2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - [4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル

145

ノニル)-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミド (61 mg) の反応により、(2S, 4S, 5S, 7S)-N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル)-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミド塩酸塩が得られる。R_f (W) = 0.29。HPLC R_t = 13.3分。MS (FAB) m/e = 536 (M⁺ + 1)。

【0426】実施例23: 実施例21に記載したのと同様にして、脱Bocにより次の化合物を調製する:

a) 100 mgの(2S, 4S, 5S, 7S)-N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル]-2-プロボキシベンズアミドから、(2S, 4S, 5S, 7S)-N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル)-2-プロボキシベンズアミド塩酸塩が得られる。R_f (W) = 0.37。HPLC R_t = 13.95分。MS (FAB) m/e = 492 (M⁺ + 1)。

【0427】b) 60 mgの(2S, 4S, 5S, 7S)-N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル]-2-(2-メトキシエトキシ)ベンズアミドから、(2S, 4S, 5S, 7S)-N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル)-2-(2-メトキシエトキシ)ベンズアミド塩酸塩が得られる。R_f (W) = 0.38。HPLC R_t = 12.6分。MS (FAB) m/e = 508 (M⁺ + 1)。

【0428】c) 38 mgの(2S, 4S, 5S, 7S)-N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル]-2-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]ベンズアミドから、(2S, 4S, 5S, 7S)-N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル)-2-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]ベンズアミド塩酸塩が得られる。R_f (W) = 0.19。HPLC R_t = 12.4分。MS (FAB) m/e = 552 (M⁺ + 1)。

【0429】d) 93 mgの(2S, 4S, 5S, 7S)-N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル]-4-メトキシ-2-(3-メトキシプロボキシ)ベンズアミドから、(2S, 4S, 5S, 7S)-N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル)-4-メトキシ-2-(3-メトキシプロボキシ)ベンズアミド塩酸塩が得られる。R_f (W) = 0.25。HPLC R_t = 13.4分。MS (FAB) m/e = 552 (M⁺ + 1)。

146

【0430】e) 76 mgの(2S, 4S, 5S, 7S)-N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル]-4-メトキシ-3-(3-メトキシプロボキシ)ベンズアミドから、(2S, 4S, 5S, 7S)-N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル)-4-メトキシ-3-(3-メトキシプロボキシ)ベンズアミド塩酸塩が得られる。R_f (W) = 0.28。HPLC R_t = 12.1分。MS (FAB) m/e = 552 (M⁺ + 1)。

【0431】f) 58 mgの(2S, 4S, 5S, 7S)-N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル]-2-プロボキシメチルベンズアミドから、(2S, 4S, 5S, 7S)-N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル)-2-(プロボキシメチル)ベンズアミド塩酸塩が得られる。R_f (W) = 0.25。HPLC R_t = 13.4分。MS (FAB) m/e = 506 (M⁺ + 1)。

【0432】g) 40 mgの(2S, 4S, 5S, 7S)-N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル]-2-アセトアミドベンズアミドから、10 gのシリカゲル上でのFC (溶離液M) による粗生成物の精製を伴って、(2S, 4S, 5S, 7S)-N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル)-2-アセトアミドベンズアミド塩酸塩が得られる。R_f (W) = 0.45。HPLC R_t = 10.0分。MS (FAB) m/e = 473 [(M⁺ + 1) - H₂O]。

【0433】h) 62 mgの(2S, 4S, 5S, 7S)-N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル]-2-[2-(アセトアミド)エトキシ]ベンズアミドから、(2S, 4S, 5S, 7S)-N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル)-2-[2-(アセトアミド)エトキシ]ベンズアミド塩酸塩が得られる。R_f (W) = 0.25。HPLC R_t = 10.4分。MS (FAB) m/e = 535 (M⁺ + 1)。

【0434】i) 54 mgの(2S, 4S, 5S, 7S)-N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル]-2-(4-メトキシブター-2-エノキシ)ベンズアミドから、(2S, 4S, 5S, 7S)-N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル)-2-(4-メトキシブター-2-エノキシ)ベン

147

ズアミド塩酸塩が得られる。R_f (W) = 0.38。HPLC R_t = 12.6分。MS (FAB) m/e = 534 (M⁺ + 1)。

【0435】j) 59 mg の (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) -N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル]-2-(4-メトキシブトキシ)-4-メチルベンズアミドから、(2 S, 4 S, 5 S, 7 S) -N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル)-2-(4-メトキシブトキシ)-4-メチルベンズアミド塩酸塩が得られる。R_f (W) = 0.33。HPLC R_t = 14.2分。MS (FAB) m/e = 550 (M⁺ + 1)。

【0436】k) 54 mg の (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) -N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル]-2-(3-メトキシプロポキシ)ニコチンアミドから、FC (VからUへの溶離液勾配)による粗生成物の精製を伴って、(2 S, 4 S, 5 S, 7 S) -N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル)-2-(3-メトキシプロポキシ)ニコチンアミド塩酸塩が得られる。R_f (W) = 0.50。HPLC R_t = 12.4分。MS (FAB) m/e = 523 (M⁺ + 1)。

【0437】l) 45 mg の (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) -N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル]-3-(4-メトキシブトキシ)ピリジン-2-カルボン酸アミドから、(2 S, 4 S, 5 S, 7 S) -N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル)-3-(4-メトキシブトキシ)ピリジン-2-カルボン酸アミド塩酸塩が得られる。R_f (W) = 0.33。HPLC R_t = 10.2分。MS (FAB) m/e = 537 (M⁺ + 1)。

【0438】実施例24: ジクロロメタン (2 ml) 中の (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) -N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル]-2-(メトキシメトキシ)ベンズアミド (46mg) の溶液に、0℃にて攪拌しながら、トリフルオロ酢酸 (0.5 ml) を添加する。反応が完了したら (約30分後)、トルエン (2 ml) を加え、反応混合物を濃縮する。高真空下で簡単に乾燥した後に得られた粗生成物を6 g のシリカゲル上でのFC (溶離液C) により精製すると、(2 S, 4 S, 5 S, 7 S) -N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル)-2-ヒドロキシベンズアミドトリフルオロ酢酸塩が得られる。R_f (W) = 0.34。HPLC R_t = 12.1分。MS (FAB) m/e = 450 (M⁺ + 1)。

【0439】実施例25: 実施例24に記載したのと同様な

148

方法で、44 mg の (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) -N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル]-2-[2-(メトキシメトキシ)エトキシ]ベンズアミドから、脱Bocにより (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) -N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル)-2-[2-(メトキシメトキシ)エトキシ]ベンズアミドトリフルオロ酢酸塩が得られる。R_f (W) = 0.29。HPLC R_t = 12.3分。MS (FAB) m/e = 538 (M⁺ + 1)。

【0440】実施例26: 実施例27に記載したのと同様な方法で、そして各場合に10~25 gのシリカゲル上でのFC (溶離液系: ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア) による粗生成物のその後の精製を伴って、N-(2-アミノエチル)モルホリン (0.5 ml) を使った80℃での一晚のラクトン開環により、次の化合物が得られる:

【0441】a) 75 mg の (2 S, 2' S, 2'' S, 4'' S) -N-{2-[2'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メチルブチル}-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミドから、無色オイルの形で (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) -N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-7-(2-モルホリン-4-イルエチルカルバモイル)ノニル]-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミドが得られる。R_f (W) = 0.35。

【0442】b) 68 mg の (2 S, 2' S, 2'' S, 4'' S) -N-{2-[2'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メチルブチル}-2-(2-メトキシエトキシ)ベンズアミドから、帯黄色オイルの形で (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) -N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-7-(2-モルホリン-4-イルエチルカルバモイル)ノニル]-2-(2-メトキシエトキシ)ベンズアミドが得られる。R_f (W) = 0.24。

【0443】c) 60 mg の (2 S, 2' S, 2'' S, 4'' S) -N-{2-[2'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メチルブチル}-2-(3-メトキシプロポキシ)ニコチンアミドから、25 gのシリカゲル上でのFC (PからOへの溶離液勾配)による粗生成物の精製を伴って、黄色オイルの形で (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) -N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-7-(2-モルホ

149

リン-4-イルエチルカルバモイル)ノニル}-2-(3-メトキシプロポキシ)ニコチンアミドが得られる。 R_f (L) = 0.35。

【0444】d) 65 mg の (2 S, 2' S, 2'' S, 4'' S) - N - {2 - [2' - (tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2' - (4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メチルブチル}-3-(4-メトキシブトキシ)ピリジン-2-カルボン酸アミドから、25 g のシリカゲル上での FC (溶離液 V) による粗生成物の精製を伴って、フ
10 ォーム状固体の形で (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - [4 - (tert-ブトキシカルボニル)アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-7-(2-モルホリン-4-イルエチルカルバモイル)ノニル]-3-(4-メトキシブトキシ)ピリジン-2-カルボン酸アミドが得られる。 R_f (W) = 0.38。

【0445】e) 45 mg の (2 S, 2' S, 2'' S, 4'' S) - N - {2 - [2' - (tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2' - (4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-
20 メチルブチル}-2-(4-メトキシブタ-2-エノキシ)ベンズアミドから、オイルの形で (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - [4 - (tert-ブトキシカルボニル)アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-7-(2-モルホリン-4-イルエチルカルバモイル)ノニル]-2-(4-メトキシブタ-2-エノキシ)ベンズアミドが得られる。 R_f (W) = 0.50。

【0446】f) 75 mg の (2 S, 2' S, 2'' S, 4'' S) - N - {2 - [2' - (tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2' - (4''-イソプロピル-5''-オ
30 キソテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メチルブチル}-2-(4-メトキシブトキシ)-4-メチルベンズアミドから、25 g のシリカゲル上での FC (Q から M への溶離液勾配) による粗生成物の精製を伴って、オイルの形で (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - [4 - (tert-ブトキシカルボニル)アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-7-(2-モルホリン-4-イルエチルカルバモイル)ノニル]-2-(4-メトキシブトキシ)-4-メチルベンズアミド
40 が得られる。 R_f (L) = 0.38。

【0447】g) 90 mg の (2 S, 2' S, 2'' S, 4'' S) - N - {2 - [2' - (tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2' - (4''-イソプロピル-5''-オ
キソテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メチルブチル}-2-(5-メトキシペンチン)ベン
ズアミド【実施例17o)】から、無色オイルの形で (2
S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - [4 - (tert-ブトキシ
カルボニル)アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロ
ピル-8-メチル-7-(2-モルホリン-4-イルエ
チルカルバモイル)ノニル]-2-(5-メトキシペン
50

150

キシ)ベンズアミドが得られる。 R_f (L) = 0.55。

【0448】実施例27: (2 S, 2' S, 2'' S, 4'' S) - N - {2 - [2' - (tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2' - (4''-イソプロピル-5''-オ
キソテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メ
チルブチル}-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズ
アミド (150 mg) と N - (3-アミノプロピル)モルホ
リン (0.5 ml) の混合物を 80°C で一晩攪拌する。室温に冷
却した後、反応混合物を即座に 25 g のシリカゲル上での
クロマトグラフィー (溶離液 V) にかける。オイルの形
で (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - [4 - (tert-ブ
トキシカルボニル)アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソ
プロピル-8-メチル-7-(3-モルホリン-4-イ
ルプロピルカルバモイル)ノニル]-2-(4-メトキ
シブトキシ)ベンズアミドが得られる。 R_f (W) = 0.
43。

【0449】実施例28: 実施例21に記載したのと同様な
方法で、(2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - [4 - (te
rt-ブトキシカルボニル)アミノ-5-ヒドロキシ-2
-イソプロピル-8-メチル-7-(2-モルホリン-
4-イルエチルカルバモイル)ノニル]-2-(3-メ
トキシプロポキシ)ベンズアミド (64 mg) をジオキサン
中の 4 N 塩酸溶液 (2 ml) 中で 0°C にて 1 時間攪拌す
る。溶媒を留去しそして高真空中で乾燥すると、(2
S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - [4 - アミノ-5-ヒド
ロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-7-(2-モ
ルホリン-4-イルエチルカルバモイル)ノニル]-2
-(3-メトキシプロポキシ)ベンズアミド二塩酸塩が
得られる。 R_f (W) = 0.13。HPLC R_t = 9.59 分。M
S (FAB) m/e = 579 (M^+ + 1)。

【0450】実施例29: 実施例21に記載したのと同様な
方法で、脱 Boc により次の化合物が得られる:

a) 80 mg の (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - [4 -
(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-5-ヒドロキシ
-2-イソプロピル-8-メチル-7-(2-モルホリ
ン-4-イルエチルカルバモイル)ノニル]-2-(4
-メトキシブトキシ)ベンズアミドから、(2 S, 4
S, 5 S, 7 S) - N - [4 - アミノ-5-ヒドロキシ
-2-イソプロピル-8-メチル-7-(2-モルホリ
ン-4-イルエチルカルバモイル)ノニル]-2-(4
-メトキシブトキシ)ベンズアミド二塩酸塩が得られ
る。 R_f (W) = 0.26。HPLC R_t = 9.9 分。MS (FA
B) m/e = 593 (M^+ + 1)。

【0451】b) 72 mg の (2 S, 4 S, 5 S, 7 S)
- N - [4 - (tert-ブトキシカルボニル)アミノ-5
-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-7-
(2-モルホリン-4-イルエチルカルバモイル)ノ
ニル]-2-(2-メトキシエトキシ)ベンズアミドか
ら、(2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - [4 - アミノ-
5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-7-

(2-モルホリン-4-イルエチルカルバモイル)ノニル)-2-(2-メトキシエトキシ)ベンズアミド二塩酸塩が得られる。 R_f (W)=0.40。HPLC R_t =8.9分。MS (FAB) m/e =565 (M^+ +1)。

【0452】c) 63 mgの(2S, 4S, 5S, 7S)-N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-7-(2-モルホリン-4-イルエチルカルバモイル)ノニル)-2-(3-メトキシプロポキシ)ニコチンアミドから、(2S, 4S, 5S, 7S)-N-[4-アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-7-(2-モルホリン-4-イルエチルカルバモイル)ノニル)-2-(3-メトキシプロポキシ)ニコチンアミド二塩酸塩が得られる。 R_f (W)=0.27。HPLC R_t =8.4分。MS (FAB) m/e =580 (M^+ +1)。

【0453】d) 46 mgの(2S, 4S, 5S, 7S)-N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-7-(2-モルホリン-4-イルエチルカルバモイル)ノニル)-3-(4-メトキシブトキシ)ピリジン-2-カルボン酸アミドから、(2S, 4S, 5S, 7S)-N-[4-アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-7-(2-モルホリン-4-イルエチルカルバモイル)ノニル)-3-(4-メトキシブトキシ)ピリジン-2-カルボン酸アミド二塩酸塩が得られる。 R_f (W)=0.16。MS (FAB) m/e =593 (M^+ +1)。

【0454】e) 50 mgの(2S, 4S, 5S, 7S)-N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-7-(2-モルホリン-4-イルエチルカルバモイル)ノニル)-2-(4-メトキシブタ-2-エノキシ)ベンズアミドから、(2S, 4S, 5S, 7S)-N-[4-アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-7-(2-モルホリン-4-イルエチルカルバモイル)ノニル)-2-(4-メトキシブタ-2-エノキシ)ベンズアミド二塩酸塩が得られる。 R_f (W)=0.17。HPLC R_t =9.15分。MS (FAB) m/e =591 (M^+ +1)。

【0455】f) 75 mgの(2S, 4S, 5S, 7S)-N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-7-(2-モルホリン-4-イルエチルカルバモイル)ノニル)-2-(4-メトキシブトキシ)-4-メチルベンズアミドから、(2S, 4S, 5S, 7S)-N-[4-アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-7-(2-モルホリン-4-イルエチルカルバモイル)ノニル)-2-(4-メトキシブトキシ)-4-メチルベンズアミド二塩酸塩が得られる。 R_f (W)=0.28。HPLC R_t =10.6分。MS (FAB) m/e =607 (M^+ +1)。

+1)。

【0456】g) 75 mgの(2S, 4S, 5S, 7S)-N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-7-(2-モルホリン-4-イルエチルカルバモイル)ノニル)-2-(5-メトキシペントキシ)ベンズアミドから、(2S, 4S, 5S, 7S)-N-[4-アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-7-(2-モルホリン-4-イルエチルカルバモイル)ノニル)-2-(5-メトキシペントキシ)ベンズアミド二塩酸塩が得られる。 R_f (W)=0.29。HPLC R_t =10.2分。MS (FAB) m/e =607 (M^+ +1)。

【0457】h) 96 mgの(2S, 4S, 5S, 7S)-N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-7-(3-モルホリン-4-イルプロピルカルバモイル)ノニル)-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミドから、(2S, 4S, 5S, 7S)-N-[4-アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-7-(3-モルホリン-4-イルプロピルカルバモイル)ノニル)-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミド二塩酸塩が得られる。 R_f (W)=0.14。HPLC R_t =10.0分。MS (FAB) m/e =607 (M^+ +1)。

【0458】実施例30: 実施例1に記載したのと同様な方法で次の化合物が得られる:

a) 100 mgの(3S, 5S, 1'S, 3'S)-5-[3'-アミノメチル-1'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4'-メチルベンチル]-3-イソプロピルジヒドロフラン-2-オンと172 mgの2-(4-メトキシブトキシ)-4-(モルホリン-4-イルメチル)安息香酸から、黄色オイルの形で(2S, 2'S, 2''S, 4''S)-N-[2-[2'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メチルブチル]-2-(4-メトキシブトキシ)-4-(モルホリン-4-イルメチル)ベンズアミドが得られる。 R_f (W)=0.55。

【0459】b) 100 mgの(3S, 5S, 1'S, 3'S)-5-[3'-アミノメチル-1'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4'-メチルベンチル]-3-イソプロピルジヒドロフラン-2-オンと198 mgの2-(4-メトキシブトキシ)-4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)安息香酸から、黄色オイルの形で(2S, 2'S, 2''S, 4''S)-N-[2-[2'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メチルブチル]-2-(4-メトキシブトキシ)-4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)ベンズアミドが得られる。 R_f (W)=0.65。

153

【0460】c) 50 mg の (3 S, 5 S, 1' S, 3' S) - 5 - { 3' - アミノメチル - 1' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 4' - メチルベンチル } - 3 - イソプロピルジヒドロフラン - 2 - オンと 91 mg の 4 - { 3 - (ジメチルアミノ) プロポキシ } - 2 - (4 - メトキシブトキシ) 安息香酸から、オイルの形で (2 S, 2' S, 2'' S, 4'' S) - N - { 2 - { 2' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 2' - (4'' - イソプロピル - 5'' - オキソテトラヒドロフラン - 2'' - イル) エチル } - 3 - メチルブチル } - 4 - { 3 - (ジメチルアミノ) プロポキシ } - 2 - (4 - メトキシブトキシ) ベンズアミドが得られる。R, (W) = 0.44。

【0461】d) 50 mg の (3 S, 5 S, 1' S, 3' S) - 5 - { 3' - アミノメチル - 1' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 4' - メチルベンチル } - 3 - イソプロピルジヒドロフラン - 2 - オンと 90 mg の 2 - (4 - メトキシブトキシ) - 4 - (ビベリジン - 1 - イル) メチル安息香酸から、オイルの形で (2 S, 2' S, 2'' S, 4'' S) - N - { 2 - { 2' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 2' - (4'' - イソプロピル - 5'' - オキソテトラヒドロフラン - 2'' - イル) エチル } - 3 - メチルブチル } - 2 - (4 - メトキシブトキシ) - 4 - (ビベリジン - 1 - イル) メチルベンズアミドが得られる。R, (W) = 0.60。

【0462】e) 50 mg の (3 S, 5 S, 1' S, 3' S) - 5 - { 3' - アミノメチル - 1' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 4' - メチルベンチル } - 3 - イソプロピルジヒドロフラン - 2 - オンと 86 mg の 2 - (4 - メトキシブトキシ) - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) メチル安息香酸から、オイルの形で (2 S, 2' S, 2'' S, 4'' S) - N - { 2 - { 2' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 2' - (4'' - イソプロピル - 5'' - オキソテトラヒドロフラン - 2'' - イル) エチル } - 3 - メチルブチル } - 2 - (4 - メトキシブトキシ) - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) メチルベンズアミドが得られる。R, (W) = 0.56。

【0463】f) 125 mg の (3 S, 5 S, 1' S, 3' S) - 5 - { 3' - アミノメチル - 1' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 4' - メチルベンチル } - 3 - イソプロピルジヒドロフラン - 2 - オンと 246 mg の 2 - (4 - メトキシブトキシ) - 4 - (2 - ビベリジン - 1 - イルエトキシ) 安息香酸から、オイルの形で (2 S, 2' S, 2'' S, 4'' S) - N - { 2 - { 2' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 2' - (4'' - イソプロピル - 5'' - オキソテトラヒドロフラン - 2'' - イル) エチル } - 3 - メチルブチル } - 2 - (4 - メトキシブトキシ) - 4 - (2 - ビベリジン - 1 - イルエトキシ) ベンズアミドが得られる。R, (W) = 0.58。

【0464】g) 80 mg の (3 S, 5 S, 1' S, 3' S) - 5 - { 3' - アミノメチル - 1' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 4' - メチルベンチル } - 3 - イソプロピルジヒドロフラン - 2 - オンと 252 mg の 4 - ジメチルアミノメチル - 2 - (4 - メトキシブトキシ) 安息香酸から、FC (溶離液 N) によるその後の精製を伴って、オイルの形で (2 S, 2' S, 2'' S, 4'' S) - N - { 2 - { 2' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 2' - (4'' - イソプロピル - 5'' - オキソテトラヒドロフラン - 2'' - イル) エチル } - 3 - メチルブチル } - 4 - ジメチルアミノメチル - 2 - (4 - メトキシブトキシ) ベンズアミドが得られる。R, (L) = 0.41。

10

20

30

40

50

154

【0465】h) 80 mg の (3 S, 5 S, 1' S, 3' S) - 5 - { 3' - アミノメチル - 1' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 4' - メチルベンチル } - 3 - イソプロピルジヒドロフラン - 2 - オンと 274 mg の 2 - (4 - メトキシブトキシ) - 4 - (4 - メチルビベラジン - 1 - イル) メチル安息香酸から、FC (P から N への溶離液勾配) によるその後の精製を伴って、帯黄色オイルの形で (2 S, 2' S, 2'' S, 4'' S) - N - { 2 - { 2' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 2' - (4'' - イソプロピル - 5'' - オキソテトラヒドロフラン - 2'' - イル) エチル } - 3 - メチルブチル } - 2 - (4 - メトキシブトキシ) - 4 - (4 - メチルビベラジン - 1 - イル) メチルベンズアミドが得られる。R, (W) = 0.28。

【0466】i) 80 mg の (3 S, 5 S, 1' S, 3' S) - 5 - { 3' - アミノメチル - 1' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 4' - メチルベンチル } - 3 - イソプロピルジヒドロフラン - 2 - オンと 255 mg の 4 - (4 - アセチルビベラジン - 1 - イル) メチル - 2 - (4 - メトキシブトキシ) 安息香酸から、FC (溶離液 O) によるその後の精製を伴って、帯黄色固体の形で (2 S, 2' S, 2'' S, 4'' S) - N - { 2 - { 2' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 2' - (4'' - イソプロピル - 5'' - オキソテトラヒドロフラン - 2'' - イル) エチル } - 3 - メチルブチル } - 4 - (4 - アセチルビベラジン - 1 - イル) メチル - 2 - (4 - メトキシブトキシ) ベンズアミドが得られる。R, (W) = 0.55。

【0467】出発物質として使う安息香酸誘導体は下記に記載の通りに調製する。
A) 2 - (4 - メトキシブトキシ) - 4 - (モルホリン - 4 - イルメチル) 安息香酸: 2 - (4 - メトキシブトキシ) - 4 - (モルホリン - 4 - イルメチル) 安息香酸メチルエステル (1.08 g) を 50°C にてエタノールと水の 2 : 1 混合物 (15 ml) 中で 1 N 水酸化ナトリウム溶液 (4.75 ml) により加水分解し、次いで普通に後処理すると、黄色オイルの形で表題化合物が得られる。R, (L) = 0.36。

155

【0468】出発物質として使う 2-(4-メトキシブトキシ)-4-(2-モルホリン-4-イルメチル)安息香酸メチルエステルは次のようにして調製する：四塩化炭素(10 ml)中の 2-(4-メトキシブトキシ)-4-メチル安息香酸メチルエステル(1.0 g)、N-ブロモスクシンイミド(0.70 g)、2', 2''-アゾイソプロピロニトリル(23 mg) および過酸化ジベンゾイル(34 mg)の混合物を還流させながら 5 時間攪拌する。室温に冷却した後、沈澱物を濾過し、濾液にモルホリン(1.03 ml)を加え、室温で更に 2 時間攪拌する。濾過と濃縮の後で得られた粗生成物をシリカゲル上での FC (40 q, C から F への溶離液勾配)により精製すると帯黄色オイルの形で表題化合物が得られる。R_f (F) = 0.14。

【0469】B) 2-(4-メトキシブトキシ)-4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)安息香酸：エタノール(10 ml)と水(5 ml)の中の 2-(4-メトキシブトキシ)-4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)安息香酸メチルエステル(2.95 g)と 1 N 水酸化ナトリウム溶液(8.83 ml)の混合物を 50°C で一晩攪拌する。普通に後処理した後、帯黄色オイルの形で表題化合物(2.50 g)が得られる。R_f (L) = 0.51。

【0470】出発物質として使う 2-(4-メトキシブトキシ)-4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)安息香酸メチルエステルは次のようにして調製する：

【0471】a) 2-(4-メトキシブトキシ)-4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)安息香酸メチルエステル：アセトン(30 ml)中の 4-ヒドロキシ-2-(4-メトキシブトキシ)安息香酸メチルエステル(2.0 g)、2-クロロエチルモルホリン(11.8 g)および炭酸セシウム(12.8 g)の懸濁液を還流させながら 2 時間攪拌する。濾過と FC (80 q のシリカゲル、溶離液 F と酢酸エチル/濃アンモニア 10:0.1)による精製後、淡黄色オイルとして表題化合物(2.96 g)が得られる。R_f (N) = 0.73。

【0472】b) 4-ヒドロキシ-2-(4-メトキシブトキシ)安息香酸メチルエステル：酢酸エチル(130 ml)中の 4-ベンジルオキシ-2-(4-メトキシブトキシ)安息香酸メチルエステル(13.8 g)の溶液を 10% Pd/C (1.37 g)の存在下で室温にて 2 時間水素化する。白色固体の形で表題化合物(10.1 g)が得られる。R_f (C) = 0.09, m.p. = 62-63 °C。

【0473】C) 2-(4-メトキシブトキシ)-4-(3-ジメチルアミノプロポキシ)安息香酸：エタノール(10 ml)と水(5 ml)の混合物中に溶かした 2-(4-メトキシブトキシ)-4-(3-ジメチルアミノプロポキシ)安息香酸メチルエステル(2.12 g)を 1 N 水酸化ナトリウム溶液(6.87 ml)の存在下で加水分解する。反応が終了したら、ジクロロメタン(100 ml)を加え、1 M 硫酸水素カリウム溶液の添加により水相を pH 6 に酸性化する。水相を再びジクロロメタンで抽出し、合わせた

156

有機相をブライン(20 ml)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして濃縮する。帯黄色オイルの形で無機塩の混ざった表題化合物が得られ、追加の精製を行わずにこれを更に反応させる。

【0474】出発物質として使う 2-(4-メトキシブトキシ)-4-(3-ジメチルアミノプロポキシ)安息香酸メチルエステルは、実施例 30 Aa)に記載したのと同様な方法で、40 q のシリカゲル上での FC (溶離液 F と酢酸エチル/濃アンモニア 99:1)によるその後の精製を伴って、2-(4-メトキシブトキシ)-4-メチル安息香酸メチルエステル(2.0 g)とジメチルアミノプロピルクロリド(2.4 g)から、オイルの形で得られる。

【0475】D) 2-(4-メトキシブトキシ)-4-(ビペリジン-1-イルメチル)安息香酸：エタノール(20 ml)と水(10 ml)の混合物中に溶かした 2-(4-メトキシブトキシ)-4-(ビペリジン-1-イルメチル)安息香酸メチルエステル(1.35 g)に 1 N 水酸化ナトリウム溶液(4.8 ml)を加え、この混合物を室温で一晩攪拌する。1 M 硫酸水素カリウム溶液の添加により反応混合物を pH 6 に調整し、大体濃縮する。残渣をジオキサン(30 ml)中に取り出し、該溶液をドライアイス浴中で凍結させ、そして高真空下で凍結乾燥する。薄褐色固体(1.60 g)の形で無機塩の混ざった表題化合物が得られ、更に精製せずにこれを反応させる。R_f (L) = 0.05。

【0476】出発物質として使う 2-(4-メトキシブトキシ)-4-(ビペリジン-1-イルメチル)安息香酸メチルエステルは、実施例 30 Aa)に記載したのと同様な方法で、FC (溶離液 C と M)による粗生成物のその後の精製を伴って、2-(4-メトキシブトキシ)-4-メチル安息香酸メチルエステルとビペリジンから調製する。

【0477】E) 2-(4-メトキシブトキシ)-4-(ピロリジン-1-イルメチル)安息香酸：実施例 30 D)に記載したのと同様な方法で、2-(4-メトキシブトキシ)-4-(ピロリジン-1-イルメチル)安息香酸メチルエステルから無機塩の混ざった状態で表題化合物が得られる。

【0478】2-(4-メトキシブトキシ)-4-(ピロリジン-1-イルメチル)安息香酸メチルエステルは、実施例 30 Aa)に記載したのと同様な方法で、FC (溶離液 C と M)による粗生成物のその後の精製を伴って、2-(4-メトキシブトキシ)-4-メチル安息香酸メチルエステルとピロリジンから調製する。黒褐色オイル、R_f (N) = 0.22。

【0479】F) 2-(4-メトキシブトキシ)-4-(ビペリジン-1-イルエトキシ)安息香酸：実施例 30 D)に記載したのと同様な 2-(4-メトキシブトキシ)-4-(ビペリジン-1-イルエトキシ)安息香酸メチルエステルのアルカリ加水分解と、FC (N からジクロ

10

20

30

40

50

157

ロメタン/メタノール 8:2への溶離液勾配)によるその後の精製により、放置するとゆっくり結晶化する帯黄色オイルの形で表題化合物が得られる。 R_f (ジクロロメタン/メタノール 8:2) = 0.50。m.p. = 91-94°C。

【0480】出発物質として使う2-(4-メトキシブトキシ)-4-(ビペリジン-1-イルエトキシ)安息香酸メチルエステルは次のようにして調製する:

【0481】a) 2-(4-メトキシブトキシ)-4-(ビペリジン-1-イルエトキシ)安息香酸メチルエステル: テトラヒドロフラン(10 ml)中の2-(4-メトキシブトキシ)-4-(ビペリジン-1-イルカルバモイルメトキシ)安息香酸メチルエステル(2.29 g)の溶液を、0~5°Cにおいて15分間に渡り、テトラヒドロフラン中の1 MボランTHF錯体溶液(10.0 ml)に滴下添加する。次いでこの混合物を還流温度に加熱し、4時間攪拌する。更に2.0 mlの1 MボランTHF錯体溶液を添加する。1時間還流させた後、混合物を放冷し、溶媒を留去し、残渣に無水メタノール(0.97 ml)とジエチルエーテル中3.75 N塩酸溶液(1.61 ml)を加える。室温で一晩攪拌した後、混合物を濃縮し、粗生成物をFC(PからNへの溶離液勾配)により精製する。褐色オイル(1.39 g)の形で表題化合物が得られる。

【0482】b) 2-(4-メトキシブトキシ)-4-(ビペリジン-1-イルカルバモイルメトキシ)安息香酸メチルエステル: 無水ジクロロメタン(20 ml)中の4-カルボキシメトキシ-2-(4-メトキシブトキシ)安息香酸メチルエステル(1.64 g)の懸濁液に、0°Cにおいてシアノホスホン酸ジエチルエステル(0.88 ml)、ビペリジン(0.57 ml)およびトリエチルアミン(0.73 ml)を加える。反応混合物を0°Cで4時間攪拌し、次いで室温で1時間攪拌する。更にシアノホスホン酸ジエチルエステル(0.40 ml)とビペリジン(0.25 ml)を加え、混合物を室温で更に45分間攪拌し、次いでジクロロメタン(50 ml)で希釈する。有機相を1 M硫酸水素カリウム溶液、飽和炭酸水素ナトリウム溶液および飽和塩化ナトリウム溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮する。FC(Eからヘキサン/酢酸エチル 1:3への溶離液勾配)により精製すると淡黄色固体の形で表題化合物(1.95 g)が得られる。 R_f (E) = 0.13; MS(EI) m/e = 365 (M^+)。

【0483】c) 4-カルボキシメトキシ-2-(4-メトキシブトキシ)安息香酸メチルエステル: 実施例30 Ba)に記載したのと同様に4-ヒドロキシ-2-(4-メトキシブトキシ)安息香酸メチルエステルとtert-ブチルプロモアセテートから淡黄色オイル(R_f (C) = 0.13)の形で得られた4-tert-ブチルカルボニルメトキシ-2-(4-メトキシブトキシ)安息香酸メチルエステル(3.0 g)を、ジオキサン中の4 N塩酸溶液(25 ml)に溶かし、そしてこの混合物を室温で一晩攪拌する。次いで高真空中で溶媒を留去し、固体残渣を熱酢酸

158

エチル(10 ml)に溶かす。混合物が濁り始めるまでヘキサン(約20 ml)を添加する。室温に冷却した後、白色沈澱を濾過し、ヘキサンで洗浄し、乾燥する。白色固体の形で表題化合物(1.64 g)が得られる。 R_f (ヘキサン/酢酸エチル/氷酢酸 50:50:1) = 0.12。

【0484】g) 2-(4-メトキシブトキシ)-4-[(4-メチルビペラジン-1-イル)メチル]安息香酸メチルエステル: 実施例30Aa)に記載したのと同様な方法で、FC(溶離液T)による粗生成物のその後の精製を伴って、2-(4-メトキシブトキシ)-4-メチル安息香酸メチルエステルとN-メチルビペラジンから調製する。黄色オイル、 R_f (V) = 0.37。

【0485】h) 4-[(4-アセチルビペラジン-1-イル)メチル]-2-(4-メトキシブトキシ)安息香酸メチルエステル: 実施例30Aa)に記載したのと同様な方法で、FC(溶離液T)によるその後の精製を伴って、2-(4-メトキシブトキシ)-4-メチル安息香酸メチルエステルとN-アセチルビペラジンから調製する。黄色オイル、 R_f (V) = 0.30。

【0486】実施例31: 実施例18に記載したのと同様な方法で、各場合に25~50 gのシリカゲル上でのFC(溶離液系: ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア)による粗生成物のその後の精製を伴って、ラクトン開環により次の化合物を調製する:

【0487】a) 202 mgの(2S, 2'S, 2''S, 4''S)-N-{2-[2'-(tert-ブチルカルボニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メチルブチル}-2-(4-メトキシブトキシ)-4-(モルホリン-4-イルメチル)ベンズアミドから、フォーム状固体の形で(2S, 4S, 5S, 7S)-N-[4-(tert-ブチルカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル]-2-(4-メトキシブトキシ)-4-(モルホリン-4-イルメチル)ベンズアミドが得られる。 R_f (W) = 0.60。

【0488】b) 185 mgの(2S, 2'S, 2''S, 4''S)-N-{2-[2'-(tert-ブチルカルボニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メチルブチル}-2-(4-メトキシブトキシ)-4-[2-(モルホリン-4-イル)エトキシ]ベンズアミドから、オイルの形で(2S, 4S, 5S, 7S)-N-[4-(tert-ブチルカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル]-2-(4-メトキシブトキシ)-4-[2-(モルホリン-4-イル)エトキシ]ベンズアミドが得られる。 R_f (W) = 0.54。

【0489】c) 70 mgの(2S, 2'S, 2''S, 4''S)-N-{2-[2'-(tert-ブチルカルボ

50

159

ニル) アミノ-2' - (4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル) エチル} - 3-メチルブチル} - 4 - {3 - (ジメチルアミノ) プロボキシ} - 2 - (4-メトキシブトキシ) ベンズアミドから、オイルの形で (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - [4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル] - 4 - {3 - (ジメチルアミノ) プロボキシ} - 2 - (4-メトキシブトキシ) ベンズアミドが得られる。R_f (W) = 0.29。

【0490】d) 84 mg の (2 S, 2' S, 2''S, 4''S) - N - {2 - [2' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-2' - (4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル) エチル} - 3-メチルブチル} - 2 - (4-メトキシブトキシ) - 4 - (ビベリジン-1-イル) メチルベンズアミドから、オイルの形で (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - [4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル] - 2 - (4-メトキシブトキシ) - 4 - (ビベリジン-1-イル) メチルベンズアミドが得られる。R_f (W) = 0.66; MS (FAB) m/e = 733 (M⁺ + 1)。

【0491】e) 60 mg の (2 S, 2' S, 2''S, 4''S) - N - {2 - [2' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-2' - (4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル) エチル} - 3-メチルブチル} - 2 - (4-メトキシブトキシ) - 4 - (ピロリジン-1-イル) メチルベンズアミドから、オイルの形で (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - [4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル] - 2 - (4-メトキシブトキシ) - 4 - (ピロリジン-1-イル) メチルベンズアミドが得られる。R_f (W) = 0.54; MS (FAB) m/e = 719 (M⁺ + 1)。

【0492】f) 68 mg の (2 S, 2' S, 2''S, 4''S) - N - {2 - [2' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-2' - (4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル) エチル} - 3-メチルブチル} - 2 - (4-メトキシブトキシ) - 4 - (2-ビベリジン-1-イルエトキシ) ベンズアミドから、無色固体の形で (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - [4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル] - 2 - (4-メトキシブトキシ) - 4 - (2-ビベリジン-1-イルエトキシ) ベンズアミドが得られる。R_f (W) = 0.54。

【0493】g) 100 mg の (2 S, 2' S, 2''S, 4''S) - N - {2 - [2' - (tert-ブトキシカルボ

160

ニル) アミノ-2' - (4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル) エチル} - 3-メチルブチル} - 4 - ジメチルアミノメチル-2 - (4-メトキシブトキシ) ベンズアミドから、帯黄色固体の形で (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - [4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル] - 4 - ジメチルアミノメチル-2 - (4-メトキシブトキシ) ベンズアミドが得られる。R_f (W) = 0.4

10

& 【0494】h) 151 mg の (2 S, 2' S, 2''S, 4''S) - N - {2 - [2' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-2' - (4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル) エチル} - 3-メチルブチル} - 2 - (4-メトキシブトキシ) - 4 - (4-メチルビベラジン-1-イル) メチルベンズアミドから、FC (25 g のシリカゲル、溶離液V) による精製を伴って、オイルの形で (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - [4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル] - 2 - (4-メトキシブトキシ) - 4 - (4-メチルビベラジン-1-イル) メチルベンズアミドが得られる。R_f (W) = 0.37; HPLC R_t = 13.8分。

20

【0495】i) 130 mg の (2 S, 2' S, 2''S, 4''S) - N - {2 - [2' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-2' - (4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル) エチル} - 3-メチルブチル} - 4 - (4-アセチルビベラジン-1-イル) メチル-2 - (4-メトキシブトキシ) ベンズアミドから、FC (溶離液T) による精製を伴って、帯黄色固体の形で (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - [4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル] - 4 - (4-アセチルビベラジン-1-イル) メチル-2 - (4-メトキシブトキシ) ベンズアミドが得られる。R_f (W) = 0.46; HPLC R_t = 17.9分。

30

【0496】実施例32: 実施例21に記載したのと同様な方法で、脱Bocにより次の化合物を調製する:

a) 144 mg の (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - [4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル] - 2 - (4-メトキシブトキシ) - 4 - (モルホリン-4-イルメチル) ベンズアミドから、(2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - (4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル) - 2 - (4-メトキシブトキシ) - 4 - (モルホリン-4-イルメチル) ベンズアミド二塩酸塩が得られる。R_f (W) = 0.25。HPLC R_t

40

50

161

=9.6 分。MS (FAB) $m/e = 635$ ($M^+ + 1$)。

【0497】b) 155 mg の (2S, 4S, 5S, 7S) -N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロビル-8-メチルノニル]-2-(4-メトキシブトキシ)-4-[2-(モルホリン-4-イル)エトキシ]ベンズアミドから、(2S, 4S, 5S, 7S) -N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロビル-8-メチルノニル)-2-(4-メトキシブトキシ)-4-[2-(モルホリン-4-イル)エトキシ]ベンズアミド二塩酸塩が得られる。R_f (W) = 0.18。HPLC R_t = 10.0 分。MS (FAB) $m/e = 665$ ($M^+ + 1$)。

【0498】c) 36 mg の (2S, 4S, 5S, 7S) -N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロビル-8-メチルノニル]-4-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミドから、(2S, 4S, 5S, 7S) -N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロビル-8-メチルノニル)-4-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミド二塩酸塩が得られる。R_f (W) = 0.11。HPLC R_t = 9.3 分。MS (FAB) $m/e = 637$ ($M^+ + 1$)。

【0499】d) 50 mg の (2S, 4S, 5S, 7S) -N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロビル-8-メチルノニル]-2-(4-メトキシブトキシ)-4-(ピペリジン-1-イル)メチルベンズアミドから、(2S, 4S, 5S, 7S) -N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロビル-8-メチルノニル)-2-(4-メトキシブトキシ)-4-(ピペリジン-1-イル)メチルベンズアミド二塩酸塩が得られる。R_f (W) = 0.41。HPLC R_t = 10.5 分。MS (FAB) $m/e = 633$ ($M^+ + 1$)。

【0500】e) 48 mg の (2S, 4S, 5S, 7S) -N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロビル-8-メチルノニル]-2-(4-メトキシブトキシ)-4-(ピロリジン-1-イル)メチルベンズアミドから、(2S, 4S, 5S, 7S) -N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロビル-8-メチルノニル)-2-(4-メトキシブトキシ)-4-(ピロリジン-1-イル)メチルベンズアミド二塩酸塩が得られる。R_f (W) = 0.32。HPLC R_t = 10.2 分。MS (FAB) $m/e = 619$ ($M^+ + 1$)。

【0501】f) 53 mg の (2S, 4S, 5S, 7S) -N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロ

162

ビル-8-メチルノニル)-2-(4-メトキシブトキシ)-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンズアミドから、(2S, 4S, 5S, 7S) -N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロビル-8-メチルノニル)-2-(4-メトキシブトキシ)-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンズアミド二塩酸塩が得られる。R_f (W) = 0.16。HPLC R_t = 9.98 分。MS (FAB) $m/e = 663$ ($M^+ + 1$)。

【0502】g) 79 mg の (2S, 4S, 5S, 7S) -N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロビル-8-メチルノニル]-4-ジメチルアミノメチル-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミドから、(2S, 4S, 5S, 7S) -N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロビル-8-メチルノニル)-4-ジメチルアミノメチル-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミド二塩酸塩が得られる。R_f (W) = 0.21。HPLC R_t = 9.57 分。MS (FAB) $m/e = 593$ ($M^+ + 1$)。

【0503】h) 124 mg の (2S, 4S, 5S, 7S) -N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロビル-8-メチルノニル]-2-(4-メトキシブトキシ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチルベンズアミドから、(2S, 4S, 5S, 7S) -N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロビル-8-メチルノニル)-2-(4-メトキシブトキシ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチルベンズアミド三塩酸塩が得られる。R_f (W) = 0.21。HPLC R_t = 10.2 分。MS (FAB) $m/e = 648$ ($M^+ + 1$)。

【0504】i) 83 mg の (2S, 4S, 5S, 7S) -N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロビル-8-メチルノニル]-4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)メチル-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミドから、(2S, 4S, 5S, 7S) -N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロビル-8-メチルノニル)-4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)メチル-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミド二塩酸塩が得られる。R_f (W) = 0.29。HPLC R_t = 10.6 分。HRMS (FAB) $m/e = 676.5017$ ($M^+ + 1$)。

【0505】実施例 33: 実施例 1 に記載したのと同様な方法で次の化合物が得られる:

a) 100 mg の (3S, 5S, 1'S, 3'S) -5-[3'-アミノメチル-1'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4'-メチルベンチル]-3-イソプロビルジヒドロフラン-2-オンと 124 mg の 2-(3-ア

163

ジドプロボキシ)安息香酸から、(2S, 2'S, 2''S, 4''S)-N-{2-[2'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オキシテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メチルブチル}-2-(3-アジドプロボキシ)ベンズアミドが得られる。R_f (ヘキサノ/ジエチルエーテル1:4) = 0.46。HPLC R_t = 19.2分。

【0506】b) 100 mgの(3S, 5S, 1'S, 3'S)-5-[3'-アミノメチル-1'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4'-メチルベンチル]-3-イソプロピルジヒドロフラン-2-オンと116 mgの2-(2-アジドエトキシ)安息香酸から、(2S, 2'S, 2''S, 4''S)-N-{2-[2'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オキシテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メチルブチル}-2-(2-アジドエトキシ)ベンズアミドが得られる。R_f (ヘキサノ/ジエチルエーテル 1:4) = 0.41。HPLC R_t = 18.6分。

【0507】c) 150 mgの(3S, 5S, 1'S, 3'S)-5-[3'-アミノメチル-1'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4'-メチルベンチル]-3-イソプロピルジヒドロフラン-2-オンと246 mgの2-[2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)エトキシ]安息香酸から、(2S, 2'S, 2''S, 4''S)-N-{2-[2'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オキシテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メチルブチル}-2-[2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)エトキシ]ベンズアミドが得られる。R_f (J) = 0.45。HPLC R_t = 13.6分。

【0508】d) 100 mgの(3S, 5S, 1'S, 3'S)-5-[3'-アミノメチル-1'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4'-メチルベンチル]-3-イソプロピルジヒドロフラン-2-オンと132 mgの2-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]安息香酸から、(2S, 2'S, 2''S, 4''S)-N-{2-[2'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オキシテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メチルブチル}-2-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]ベンズアミドが得られる。R_f (L) = 0.50。HPLC R_t = 15.8分。

【0509】e) 100 mgの(3S, 5S, 1'S, 3'S)-5-[3'-アミノメチル-1'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4'-メチルベンチル]-3-イソプロピルジヒドロフラン-2-オンと125 mgの2-(3-ジメチルアミノプロボキシ)安息香酸から、(2S, 2'S, 2''S, 4''S)-N-{2-[2'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オキシテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メチルブチル}-2-(3-

164

-ジメチルアミノプロボキシ)ベンズアミドが得られる。R_f (J) = 0.70。HPLC R_t = 14.6分。

【0510】f) 50 mgの(3S, 5S, 1'S, 3'S)-5-[3'-アミノメチル-1'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4'-メチルベンチル]-3-イソプロピルジヒドロフラン-2-オンと72 mgの2-[3-(モルホリン-4-イル)プロボキシ]安息香酸から、(2S, 2'S, 2''S, 4''S)-N-{2-[2'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オキシテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メチルブチル}-2-[3-(モルホリン-4-イル)プロボキシ]ベンズアミドが得られる。R_f (H) = 0.25。HPLC R_t = 14.4分。

【0511】g) 50 mgの(3S, 5S, 1'S, 3'S)-5-[3'-アミノメチル-1'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4'-メチルベンチル]-3-イソプロピルジヒドロフラン-2-オンと70 mgの2-[2-(モルホリン-4-イル)エトキシ]安息香酸から、(2S, 2'S, 2''S, 4''S)-N-{2-[2'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オキシテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メチルブチル}-2-[2-(モルホリン-4-イル)エトキシ]ベンズアミドが得られる。R_f (H) = 0.43。HPLC R_t = 14.2分。

【0512】出発物質として使う安息香酸誘導体は、下記に詳細に特記しない限り、文献からの常法に従って調製する。

【0513】A) 2-(3-アジドプロボキシ)安息香酸: メタノール(7 ml)中の2-(3-アジドプロボキシ)安息香酸メチルエステル(0.5 g)の溶液に1 N水酸化ナトリウム溶液(3 ml)を加え、反応混合物を還流させながら15分間攪拌する。混合物を蒸発により濃縮し、水(25 ml)を加え、0℃において1 N塩酸によりpHを6に調整する。水性溶液をジクロロメタン(2×100 ml)で抽出し、有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発により濃縮すると表題化合物が得られる。R_f (L) = 0.62。

【0514】a) 2-(3-アジドプロボキシ)安息香酸メチルエステル: N, N-ジメチルホルムアミド(10 ml)中の2-(3-プロモプロボキシ)安息香酸メチルエステル[1.5 g; Smith 他, J. Chem. Soc. Perkin Trans I (1988) 77に記載の方法に従って調製]の溶液にアジ化ナトリウム(0.45 g)を加え、生じた懸濁液を50℃にて15時間攪拌する。反応混合物を蒸発により濃縮し、水(50 ml)とジクロロメタン(100 ml)の間に分配させる。有機相を水(2×50 ml)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発により濃縮する。蒸発残渣をFC(200 gのシリカゲル、溶離液A)により精製すると表

題化合物が得られる。R_f (B) = 0.25。

【0515】B) 2-(2-アジドエトキシ)安息香酸：実施例33A)に記載したのと同様な方法で、1.3 g の2-(2-アジドエトキシ)安息香酸メチルエステルからオイルの形で得られる。R_f (B) = 0.25。

【0516】a) 2-(2-アジドエトキシ)安息香酸メチルエステル：1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2 (1H) -ピリミジノン(20 ml) 中の2-(2-ブプロモエトキシ)安息香酸メチルエステル [2.0 g ; W.A. Jacobs および M. Heidelberger, J. Biol. Chem. (1915) 21, 448により記載された方法に従って調製] の溶液にアジ化ナトリウム(0.6 g) を加え、生じた懸濁液を50℃で5時間加熱する。反応混合物を蒸発により濃縮し、水(100 ml) とジエチルエーテル(200 ml) の間に分配させる。有機相を水(50ml) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発により濃縮する。蒸発残渣をFC (360 g のシリカゲル、溶離液E) により精製すると表題化合物が得られる。R_f (E) = 0.43。

【0517】C) 2-[2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)エトキシ]安息香酸：同様な方法で、2-[2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)エトキシ]安息香酸メチルエステル(2.5 g) からオイルの形で得られる。R_f (ジクロロメタン/メタノール 4:1) = 0.20。

【0518】a) 2-[2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)エトキシ]安息香酸メチルエステル：アセトニトリル(50 ml) 中の2-(2-ブプロモエトキシ)安息香酸メチルエステル(2.0 g) の溶液にN-アセチルピペラジン(3.0 g) を加え、反応混合物を50℃で加熱する。反応が終了したら、混合物を蒸発により濃縮し、そして粗生成物をFC (150 g のシリカゲル、ジクロロメタン/メタノール 4:1) により精製すると表題化合物が得られる。R_f (ジクロロメタン/メタノール 4:1) = 0.76。

【0519】D) 2-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]安息香酸：同様な方法で、2-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]安息香酸エチルエステル(1.0 g) からオイルの形で得られる。R_f (酢酸エチル/メタノール 9:1) = 0.05。

【0520】a) 2-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]安息香酸エチルエステル：実施例33Ca) に記載したのと同様な方法で、2-(2-ブプロモエチル)安息香酸エチルエステル(1.0 g) から表題化合物が得られる。R_f (酢酸エチル/メタノール 9:1) = 0.55。

【0521】b) 2-(2-ブプロモエチル)安息香酸エチルエステル：四塩化炭素(80 ml)中の1-オキシソクロマン(8.0 g) の溶液に15℃において三臭化リン(5.5 g) と臭素(3.33 ml) を加える。この混合物を室温で一晩攪拌し、次いで60℃で3時間攪拌する。室温でエタノール(16 ml) を加え、1時間攪拌する。最後に、反応

混合物をジクロロメタン(500 ml)と水(50 ml) の間に分配させ、有機相を水(50 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして蒸発により濃縮する。残渣をFC (溶離液E) により精製すると表題化合物が得られる。R_f (E) = 0.70。

【0522】E) 実施例33A)~D)に記載したのと同様な方法で、次の化合物が得られる：

a) 2-[3-(モルホリン-4-イル)プロポキシ]安息香酸メチルエステルから、オイルの形で2-[3-(モルホリン-4-イル)プロポキシ]安息香酸、R_f (ジクロロメタン/メタノール 7:3) = 0.46。

【0523】b) 2-[2-(モルホリン-4-イル)エトキシ]安息香酸メチルエステルから、オイルの形で2-[2-(モルホリン-4-イル)エトキシ]安息香酸、R_f (ジクロロメタン/メタノール 7:3) = 0.47。

【0524】c) 2-[2-(4-メトキシピペリジン-1-イル)エチル]安息香酸エチルエステル [R_f (酢酸エチル/メタノール 9:1) = 0.22] から、オイルの形で2-[2-(4-メトキシピペリジン-1-イル)エチル]安息香酸、R_f (ジクロロメタン/メタノール 7:3) = 0.60。

【0525】d) 2-[2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)エチル]安息香酸エチルエステル [R_f (酢酸/メタノール 9:1) = 0.22] から、オイルの形で2-[2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)エチル]安息香酸、R_f (ジクロロメタン/メタノール 7:3) = 0.60。

【0526】実施例34：アセトニトリル(5 ml)中の(3S, 5S, 1'S, 3'S)-5-[3'-アミノメチル-1'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4'-メチルベンチル]-3-イソプロピルジヒドロフラン-2-オン(100 mg)、2-[2-(4-メトキシピペリジン-1-イル)エチル]安息香酸(89 mg)、o-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N' N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(128 mg) およびトリエチルアミン(59ml)の混合物を室温で24時間攪拌する。該混合物を蒸発により濃縮し、残渣をジクロロメタンと水の間に分配させる。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発により濃縮する。シリカゲル上でのFC (50 g, 溶離液I) により、(2S, 2'S, 2''S, 4''S)-N-{2-[2'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メチルブチル}-2-[2-(4-メトキシピペリジン-1-イル)エチル]ベンズアミドが得られる。R_f (L) = 0.44。HPLC R_t = 16.1分。

【0527】実施例35：実施例34に記載したのと同様な方法で、アセトニトリル(5 ml)中の(3S, 5S, 1'S, 3'S)-5-[3'-アミノメチル-1'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4'-メチルベ

167

ンチル}-3-イソプロピルジヒドロフラン-2-オン
(100 mg)、2-[2-(4-アセチルピペラジン-1-
イル)エチル]安息香酸(93mg)、o-ベンゾトリア
ゾール-1-イル-N, N, N' N'-テトラメチルウ
ロニウムヘキサフルオロホスフェート(128 mg)および
トリエチルアミン(59ml)から、FC(50 gのシリカゲ
ル、酢酸エチル/メタノール 9:1)による粗生成物の精
製を伴って、(2S, 2'S, 2''S, 4''S)-N-
{2-[2'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-
2'-(4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒド
ロフラン-2''-イル)エチル]-3-メチルブチル}
-2-[2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)エ
チル]ベンズアミドが得られる。R_f(酢酸エチル/メ
タノール 9:1)=0.26。HPLC R_t=14.4分。

【0528】実施例36: 実施例31に記載したのと同様な
方法で、n-ブチルアミンでのラクトン開環により次の
化合物を調製する:

【0529】a) 110 mgの(2S, 2'S, 2''S,
4''S)-N-{2-[2'-(tert-ブトキシカルボ
ニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オ
キソテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-
メチルブチル}-2-(3-アジドプロポキシ)ベンズ
アミドから、(2S, 4S, 5S, 7S)-N-[4-
(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカル
バモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メ
チルノニル]-2-(3-アジドプロポキシ)ベンズア
ミドが得られる。R_f(E)=0.14。HPLC R_t=18.8
分。

【0530】b) 100 mgの(2S, 2'S, 2''S,
4''S)-N-{2-[2'-(tert-ブトキシカルボ
ニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オ
キソテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-
メチルブチル}-2-(2-アジドエトキシ)ベンズア
ミドから、(2S, 4S, 5S, 7S)-N-[4-
(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカル
バモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メ
チルノニル]-2-(2-アジドエトキシ)ベンズアミ
ドが得られる。R_f(酢酸エチル)=0.11。HPLC R_t
=18.0分。

【0531】c) 200 mgの(2S, 2'S, 2''S,
4''S)-N-{2-[2'-(tert-ブトキシカルボ
ニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オ
キソテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-
メチルブチル}-2-[2-(4-アセチルピペラジン
-1-イル)エトキシ]ベンズアミドから、(2S, 4
S, 5S, 7S)-N-[4-(tert-ブトキシカルボ
ニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキ
シ-2-イソプロピル-8-メチルノニル]-2-[2-
(4-アセチルピペラジン-1-イル)エトキシ]ベ
ンズアミドが得られる。R_f(ジクロロメタン/メタノ
ール 4:1)=0.70。HPLC R_t=13.4分。

168

【0532】d) 54 mgの(2S, 2'S, 2''S,
4''S)-N-{2-[2'-(tert-ブトキシカルボ
ニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オ
キソテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-
メチルブチル}-2-[2-(モルホリン-4-イル)
エチル]ベンズアミドから、(2S, 4S, 5S, 7
S)-N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ
-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソ
プロピル-8-メチルノニル]-2-[2-(モルホリ
ン-4-イル)エチル]ベンズアミドが得られる。R_f
(L)=0.38。HPLC R_t=15.7分。

【0533】e) 60 mgの(2S, 2'S, 2''S,
4''S)-N-{2-[2'-(tert-ブトキシカルボ
ニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オ
キソテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-
メチルブチル}-2-(3-ジメチルアミノプロポキ
シ)ベンズアミドから、(2S, 4S, 5S, 7S)-
N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-
ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピ
ル-8-メチルノニル]-2-(3-ジメチルアミノプロ
ポキシ)ベンズアミドが得られる。R_f(J)=0.6
5。HPLC R_t=14.3分。

【0534】f) 49 mgの(2S, 2'S, 2''S,
4''S)-N-{2-[2'-(tert-ブトキシカルボ
ニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オ
キソテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-
メチルブチル}-2-[3-(モルホリン-4-イル)
プロポキシ]ベンズアミドから、(2S, 4S, 5S,
7S)-N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミ
ノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イ
ソプロピル-8-メチルノニル]-2-[3-(モルホ
リン-4-イル)プロポキシ]ベンズアミドが得られ
る。R_f(W)=0.70。HPLC R_t=14.2分。

【0535】g) 65 mgの(2S, 2'S, 2''S,
4''S)-N-{2-[2'-(tert-ブトキシカルボ
ニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オ
キソテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-
メチルブチル}-2-[2-(モルホリン-4-イル)
エトキシ]ベンズアミドから、(2S, 4S, 5S, 7
S)-N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ
-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソ
プロピル-8-メチルノニル]-2-[2-(モルホリ
ン-4-イル)エトキシ]ベンズアミドが得られる。R_f
(H)=0.16。HPLC R_t=14.0分。

【0536】h) 135 mgの(2S, 2'S, 2''S,
4''S)-N-{2-[2'-(tert-ブトキシカルボ
ニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オ
キソテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-
メチルブチル}-2-[2-(4-メトキシピペラジン

169

-1-イル)エチル]ベンズアミドから、(2S, 4S, 5S, 7S)-N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル]-2-[2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)エチル]ベンズアミドが得られる。R_f (酢酸エチル/メタノール/濃アンモニア 90:15:5) = 0.72。HPLC R_t = 15.3分。

【0537】i) 165 mgの(2S, 2'S, 2''S, 4''S)-N-[2-[2'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メチルブチル]-2-[2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)エチル]ベンズアミドから、(2S, 4S, 5S, 7S)-N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル]-2-[2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)エチル]ベンズアミドが得られる。R_f (L) = 0.45。HPLC R_t = 13.9分。

【0538】実施例37: 実施例1 a)に記載したのと同様な方法で次の化合物を調製する:

a) 75 mgの(2S, 4S, 5S, 7S)-N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル]-2-(3-アジドプロポキシ)ベンズアミドから、(2S, 4S, 5S, 7S)-N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル]-2-(3-アミノプロポキシ)ベンズアミドが得られる。R_f (J) = 0.18。HPLC R_t = 13.8分。

【0539】b) 47 mgの(2S, 4S, 5S, 7S)-N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル]-2-(2-アジドエトキシ)ベンズアミドから、(2S, 4S, 5S, 7S)-N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル]-2-(2-アミノエトキシ)ベンズアミドが得られる。R_f (J) = 0.25。HPLC R_t = 13.4分。

【0540】実施例38: 実施例21に記載したのと同様な方法で、脱Bocにより次の化合物を調製する:

a) 58 mgの(2S, 4S, 5S, 7S)-N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル]-2-(3-アミノプロポキシ)ベンズアミドから、(2S, 4S, 5S, 7S)-N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル)-2-(3-アミノ

170

プロポキシ)ベンズアミド二塩酸塩が得られる。R_f (酢酸エチル/メタノール/濃アンモニア 50:45:5) = 0.15。HPLC R_t = 8.8分。MS (FAB) m/e = 507 (M⁺ + 1)。

【0541】b) 22 mgの(2S, 4S, 5S, 7S)-N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル]-2-(2-アミノエトキシ)ベンズアミドから、(2S, 4S, 5S, 7S)-N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル)-2-(2-アミノエトキシ)ベンズアミド二塩酸塩が得られる。R_f (酢酸エチル/メタノール/濃アンモニア 50:45:5) = 0.14。HPLC R_t = 8.4分。MS (FAB) m/e = 493 (M⁺ + 1)。

【0542】c) 185 mgの(2S, 4S, 5S, 7S)-N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル]-2-[2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)エトキシ]ベンズアミドから、(2S, 4S, 5S, 7S)-N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル)-2-[2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)エトキシ]ベンズアミド二塩酸塩が得られる。R_f (J) = 0.35。HPLC R_t = 10.0分。MS (FAB) m/e = 604 (M⁺ + 1)。

【0543】d) 48 mgの(2S, 4S, 5S, 7S)-N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル]-2-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]ベンズアミドから、(2S, 4S, 5S, 7S)-N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル)-2-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]ベンズアミド二塩酸塩が得られる。R_f (J) = 0.54。HPLC R_t = 10.7分。MS (FAB) m/e = 547 (M⁺ + 1)。

【0544】e) 32 mgの(2S, 4S, 5S, 7S)-N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル]-2-(3-ジメチルアミノプロポキシ)ベンズアミドから、(2S, 4S, 5S, 7S)-N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル)-2-(3-ジメチルアミノプロポキシ)ベンズアミド二塩酸塩が得られる。R_f (J) = 0.31。HPLC R_t = 9.2分。MS (FAB) m/e = 535 (M⁺ + 1)。

【0545】f) 40 mgの(2S, 4S, 5S, 7S)-N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロ

171

ビル-8-メチルノニル)-2-[3-(モルホリン-4-イル)プロポキシ]ベンズアミドから、(2S, 4S, 5S, 7S)-N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロビル-8-メチルノニル)-2-[3-(モルホリン-4-イル)プロポキシ]ベンズアミド二塩酸塩が得られる。R_f (W) = 0.20。HPLC R_t = 9.4 分。MS (FAB) m/e = 577 (M⁺ + 1)。

【0546】q) 53 mg の (2S, 4S, 5S, 7S)-N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロビル-8-メチルノニル)-2-[2-(モルホリン-4-イル)エトキシ]ベンズアミドから、(2S, 4S, 5S, 7S)-N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロビル-8-メチルノニル)-2-[2-(モルホリン-4-イル)エトキシ]ベンズアミド二塩酸塩が得られる。R_f (J) = 0.54。HPLC R_t = 9.3 分。MS (FAB) m/e = 563 (M⁺ + 1)。

【0547】h) 32 mg の (2S, 4S, 5S, 7S)-N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロビル-8-メチルノニル)-2-[2-(4-メトキシベリジン-1-イル)エチル]ベンズアミドから、(2S, 4S, 5S, 7S)-N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロビル-8-メチルノニル)-2-[2-(4-メトキシベリジン-1-イル)エチル]ベンズアミド二塩酸塩が得られる。R_f (酢酸エチル/メタノール/濃アンモニア 90:15:5) = 0.29。HPLC R_t = 10.4 分。MS (FAB) m/e = 575 (M⁺ + 1)。

【0548】i) 137 mg の (2S, 4S, 5S, 7S)-N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロビル-8-メチルノニル)-2-[2-(4-アセチルベラジン-1-イル)エチル]ベンズアミドから、(2S, 4S, 5S, 7S)-N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロビル-8-メチルノニル)-2-[2-(4-アセチルベラジン-1-イル)エチル]ベンズアミド二塩酸塩が得られる。R_f (酢酸エチル/メタノール/濃アンモニア 90:15:5) = 0.19。HPLC R_t = 9.5 分。MS (FAB) m/e = 588 (M⁺ + 1)。

【0549】実施例 39: ジクロロメタン (17 ml) 中の (2S, 2'S, 2''S, 4''S)-2-[2'-アジド-2'-(4''-イソプロビル-5''-オキシテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メチル酪酸 (208 mg) (Case 4-19919/P1) の溶液に、0℃で攪拌しながら、トリエチルアミン (117 μl) とシアノホスホン酸ジエチルエステル (137 μl) を順次滴下添加する。反応

172

混合物を 0℃で更に 10 分間攪拌した後、ジクロロメタン (2 ml) 中の 2-(3-メトキシプロポキシ) ベンジルアミン (164 mg) の溶液を滴下添加する。生じた混合物を室温で更に 16 時間攪拌し、次いでジクロロメタン (100 ml) で希釈し、有機相を 10% クエン酸溶液 (50 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (50 ml) および飽和塩化ナトリウム溶液 (50 ml) で順次洗浄する。各々の水相をジクロロメタン (2 × 50 ml) で逆抽出する。合わせた有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発により濃縮し、そして残渣を FC (18 g のシリカゲル、溶離液 E) により精製すると、薄黄色オイルの形で (2S, 2'S, 2''S, 4''S)-2-[2'-アジド-2'-(4''-イソプロビル-5''-オキシテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-N-[2-(3-メトキシプロポキシ)ベンジル]-3-メチル酪酸アミドが得られる。R_f (E) = 0.32。HPLC R_t = 18.0 分。MS (FAB) m/e = 475 (M⁺ + 1)。

【0550】実施例 40: 実施例 39 と同様な方法で次の化合物を調製する:

a) 208 mg の (2S, 2'S, 2''S, 4''S)-2-[2'-アジド-2'-(4''-イソプロビル-5''-オキシテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メチル酪酸と 164 mg の 3-(3-メトキシプロポキシ)ベンジルアミンから、黄色オイルの形で (2S, 2'S, 2''S, 4''S)-2-[2'-アジド-2'-(4''-イソプロビル-5''-オキシテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-N-[3-(3-メトキシプロポキシ)ベンジル]-3-メチル酪酸アミドが得られる。R_f (ヘキサン/酢酸エチル/氷酢酸 66:33:1) = 0.17。MS (FAB) m/e = 475 (M⁺ + 1)。

【0551】b) 210 mg の (2S, 2'S, 2''S, 4''S)-2-[2'-アジド-2'-(4''-イソプロビル-5''-オキシテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メチル酪酸と 177 mg の 2-(4-メトキシプロポキシ)ベンジルアミンから、薄黄色オイルの形で (2S, 2'S, 2''S, 4''S)-2-[2'-アジド-2'-(4''-イソプロビル-5''-オキシテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-N-[2-(4-メトキシプロポキシ)ベンジル]-3-メチル酪酸アミドが得られる。R_f (ヘキサン/酢酸エチル/氷酢酸 66:33:1) = 0.2。HPLC R_t = 18.3 分。MS (FAB) m/e = 489 (M⁺ + 1)。

【0552】c) 194 mg の (2S, 2'S, 2''S, 4''S)-2-[2'-アジド-2'-(4''-イソプロビル-5''-オキシテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メチル酪酸と 175 mg の 2-(5-メトキシプロポキシ)ベンジルアミンから、無色オイルの形で (2S, 2'S, 2''S, 4''S)-2-[2'-アジド-2'-(4''-イソプロビル-5''-オキシテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-N-[2-

(5-メトキシベンチル)ベンジル}-3-メチル酪酸アミドが得られる。R_f (ヘキサン/酢酸エチル/氷酢酸 66:33:1) = 0.38。HPLC R_t = 19.1分。MS (FAB) m/e = 503 (M⁺ + 1)。

【0553】実施例41: n-ブチルアミン (0.5 ml) 中の (2S, 2'S, 2''S, 4''S) - 2 - [2'-アジド-2' - (4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル) エチル] - N - [2 - (3-メトキシプロポキシ) ベンジル] - 3-メチル酪酸アミド (100 mg) の溶液を 50~55°C で 16 時間攪拌し、次いで蒸発により濃縮して乾固せしめる。残渣を FC (5.5 g のシリカゲル、溶離液 F) により精製すると、無色オイルの形で (2S, 4S, 5S, 7S) - N - [4-アジド-5-ヒドロキシ-2, 7-ジイソプロピルオクタン二酸 8-ブチルアミド 1 - [2 - (3-メトキシプロポキシ) ベンジル] アミド] が得られる。R_f (F) = 0.14。MS (FAB) m/e = 548 (M⁺ + 1)。

【0554】実施例42: 実施例41と同様な方法で次の化合物を調製する:

a) 150 mg の (2S, 2'S, 2''S, 4''S) - 2 - [2'-アジド-2' - (4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル) エチル] - N - [3 - (3-メトキシプロポキシ) ベンジル] - 3-メチル酪酸アミドから、黄色オイルの形で (2S, 4S, 5S, 7S) - N - [4-アジド-5-ヒドロキシ-2, 7-ジイソプロピルオクタン二酸 8-ブチルアミド 1 - [3 - (3-メトキシプロポキシ) ベンジル] アミド] が得られる。R_f (F) = 0.28。MS (FAB) m/e = 548 (M⁺ + 1)。

【0555】b) 282 mg の (2S, 2'S, 2''S, 4''S) - 2 - [2'-アジド-2' - (4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル) エチル] - N - [2 - (4-メトキシプロポキシ) ベンジル] - 3-メチル酪酸アミドから、淡黄色フォームの形で (2S, 4S, 5S, 7S) - N - [4-アジド-5-ヒドロキシ-2, 7-ジイソプロピルオクタン二酸 8-ブチルアミド 1 - [2 - (4-メトキシプロポキシ) ベンジル] アミド] が得られる。R_f (F) = 0.21。HPLC R_t = 17.6分。MS (FAB) m/e = 562 (M⁺ + 1)。

【0556】c) 274 mg の (2S, 2'S, 2''S, 4''S) - 2 - [2'-アジド-2' - (4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル) エチル] - N - [2 - (5-メトキシベンチルオキシ) ベンジル] - 3-メチル酪酸アミドから、淡黄色オイルの形で (2S, 4S, 5S, 7S) - N - [4-アジド-5-ヒドロキシ-2, 7-ジイソプロピルオクタン二酸 8-ブチルアミド 1 - [2 - (5-メトキシベンチルオキシ) ベンジル] アミド] が得られる。R_f (F) = 0.5。HPLC R_t = 18.3分。MS (FAB) m/e = 576

(M⁺ + 1)。

【0557】実施例43: メタノール (8 ml) 中の (2S, 4S, 5S, 7S) - N - [4-アジド-5-ヒドロキシ-2, 7-ジイソプロピルオクタン二酸 8-ブチルアミド 1 - [2 - (3-メトキシプロポキシ) ベンジル] アミド] (38mg) の溶液を、10% Pd/C (20mg) の存在下で、0.1 N メタノール性塩酸溶液の添加により pH を 6 の一定値に維持しながら、室温で且つ常圧下で 4 時間水素化する。次いで珪藻土を通して反応混合物を濾過し、蒸発により濃縮する。残渣を少量のトルエン中に 2 度溶解し、再び蒸発により濃縮する。次いで 1 滴のジオキサン中 4 N 塩酸溶液を加え、高真空下で再び蒸発による濃縮を行う。粗生成物を FC (1.4 g のシリカゲル、溶離液 L) により精製すると、帯黄色非晶質固体の形で (2S, 4S, 5S, 7S) - 4-アミノ-5-ヒドロキシ-2, 7-ジイソプロピルオクタン二酸 8-ブチルアミド 1 - [2 - (3-メトキシプロポキシ) ベンジル] アミド塩酸塩が得られる。R_f (ジクロロメタン/メタノール 8:2) = 0.37。HPLC R_t = 12.8分。MS (FAB) m/e = 522 (M⁺ + 1)。

【0558】実施例44: 実施例43に記載したのと同様な方法で次の化合物を調製する:

a) 135 mg の (2S, 4S, 5S, 7S) - N - [4-アジド-5-ヒドロキシ-2, 7-ジイソプロピルオクタン二酸 8-ブチルアミド 1 - [3 - (3-メトキシプロポキシ) ベンジル] アミド] から、帯黄色非晶質粉末の形で (2S, 4S, 5S, 7S) - 4-アミノ-5-ヒドロキシ-2, 7-ジイソプロピルオクタン二酸 8-ブチルアミド 1 - [3 - (3-メトキシプロポキシ) ベンジル] アミド塩酸塩が得られる。R_f (ジクロロメタン/メタノール 8:2) = 0.62。HPLC R_t = 12.4分。MS (FAB) m/e = 522 (M⁺ + 1)。

【0559】b) 234 mg の (2S, 4S, 5S, 7S) - N - [4-アジド-5-ヒドロキシ-2, 7-ジイソプロピルオクタン二酸 8-ブチルアミド 1 - [2 - (4-メトキシプロポキシ) ベンジル] アミド] から、無色非晶質粉末の形で (2S, 4S, 5S, 7S) - 4-アミノ-5-ヒドロキシ-2, 7-ジイソプロピルオクタン二酸 8-ブチルアミド 1 - [2 - (4-メトキシプロポキシ) ベンジル] アミド塩酸塩が得られる。R_f (L) = 0.27。HPLC R_t = 13.2分。MS (FAB) m/e = 536 (M⁺ + 1)。

【0560】c) 228 mg の (2S, 4S, 5S, 7S) - N - [4-アジド-5-ヒドロキシ-2, 7-ジイソプロピルオクタン二酸 8-ブチルアミド 1 - [2 - (5-メトキシベンチルオキシ) ベンジル] アミド] から、帯黄色非晶質粉末の形で (2S, 4S, 5S, 7S) - 4-アミノ-5-ヒドロキシ-2, 7-ジイソプロピルオクタン二酸 8-ブチルアミド 1 - [2 - (5-メトキシベンチルオキシ) ベンジル] アミド塩酸塩が得られる。

175

R_f (L) = 0.33. HPLC R_t = 13.2分。MS (FAB) m/e = 550 ($M^+ + 1$)。

【0561】実施例45: 実施例1に記載したのと同様な (3 S, 5 S, 1' S, 3' S) - 5 - [3' - アミノメチル - 1' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 4' - メチルベンチル] - 3 - イソプロピルジヒドロフラン - 2 - オン (100 mg) と 3 - (4 - メトキシブトキシ) テレフタル酸 N - (メチル) アミド (119 mg) との反応により、非晶質白色粉末の形で (2 S, 2' S, 2'' S, 4'' S) - N1 - {2 - [2' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 2' - (4'' - イソプロピル - 5'' - オキソテトラヒドロフラン - 2'' - イル) エチル] - 3 - メチルブチル} - N4 - メチル - 2 - (4 - メトキシブトキシ) テレフタルアミドが得られる。 R_f (L) = 0.59. MS (FAB) m/e = 620 ($M^+ + 1$)。

【0562】実施例46: 実施例45に記載したのと同様な方法で次の化合物を調製する:

a) 400 mgの (3 S, 5 S, 1' S, 3' S) - 5 - [3' - アミノメチル - 1' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 4' - メチルベンチル] - 3 - イソプロピルジヒドロフラン - 2 - オンと 546 mgの 3 - (4 - メトキシブトキシ) テレフタル酸 (tert-ブチル) エステルから、わずかに帯黄色のオイルの形で (2 S, 2' S, 2'' S, 4'' S) - N - {2 - [2' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 2' - (4'' - イソプロピル - 5'' - オキソテトラヒドロフラン - 2'' - イル) エチル] - 3 - メチルブチル} - 3 - (4 - メトキシブトキシ) テレフタルアミド酸 (tert-ブチル) エステルが得られる。 R_f (E) = 0.48. MS (FAB) m/e = 664 ($M^+ + 1$)。

【0563】b) 100 mgの (3 S, 5 S, 1' S, 3' S) - 5 - [3' - アミノメチル - 1' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 4' - メチルベンチル] - 3 - イソプロピルジヒドロフラン - 2 - オンと 160 mgの 3 - (4 - メトキシブトキシ) テレフタル酸 N - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] アミドから、帯黄色オイルの形で (2 S, 2' S, 2'' S, 4'' S) - N1 - {2 - [2' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 2' - (4'' - イソプロピル - 5'' - オキソテトラヒドロフラン - 2'' - イル) エチル] - 3 - メチルブチル} - N4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] - 2 - (4 - メトキシブトキシ) テレフタルジアミドが得られる。 R_f (L) = 0.63. MS (FAB) m/e = 719 ($M^+ + 1$)。

【0564】c) 120 mgの (3 S, 5 S, 1' S, 3' S) - 5 - [3' - アミノメチル - 1' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 4' - メチルベンチル] - 3 - イソプロピルジヒドロフラン - 2 - オンと 135 mgの 3 - (4 - メトキシブトキシ) テレフタル酸モノアミドから、黄色非晶質粉末の形で (2 S, 2' S, 2'' S,

176

4'' S) - N1 - {2 - [2' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 2' - (4'' - イソプロピル - 5'' - オキソテトラヒドロフラン - 2'' - イル) エチル] - 3 - メチルブチル} - 2 - (4 - メトキシブトキシ) テレフタルジアミドが得られる。 R_f (L) = 0.58. MS (FAB) m/e = 606 ($M^+ + 1$)。

【0565】出発物質として使うテレフタル酸誘導体は、下記に詳細に特記しない限り、文献からの常法に従って調製する:

【0566】A) 2 - (4 - メトキシブトキシ) - N - メチルテレフタルアミド酸: 実施例30に記載したような 300 mgの 2 - (4 - メトキシブトキシ) - N - メチルテレフタルアミド酸メチルエステルのアルカリ加水分解により、白色粉末の形で表題化合物が得られる。 R_f (L) = 0.15。

【0567】a) 2 - (4 - メトキシブトキシ) - N - メチルテレフタルアミド酸メチルエステル: 2 - (4 - メトキシブトキシ) テレフタル酸 1 - メチルエステル (564mg) とチオニルクロリド (3 ml) を還流させながら 1 時間攪拌する。蒸発による濃縮後に得られた酸クロリドをテトラヒドロフラン (5 ml) 中に溶かし、計量して -10°C において 40% 水性メチルアミン溶液 (5 ml) に添加する。添加が終わったら、溶媒を蒸発により濃縮し、残渣を酢酸エチルと 2 N 水性塩酸溶液の間に分配させる。有機相を分離し、水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして蒸発により濃縮する。F C (溶離液 Q) により精製すると、帯黄色非晶質粉末の形で表題化合物が得られる。 R_f (N) = 0.55。

【0568】b) 2 - (4 - メトキシブトキシ) テレフタル酸 1 - メチルエステル: 実施例16a)に記載したような 2 - (4 - メトキシブトキシ) テレフタル酸ジメチルエステル (5 g) のアルカリ加水分解により、白色粉末の形で表題化合物が得られる。 R_f (L) = 0.32。

【0569】c) 2 - (4 - メトキシブトキシ) テレフタル酸ジメチルエステル: 実施例16a)に記載したのと同様な方法で、2 - ヒドロキシテレフタル酸ジメチルエステル (10 g) を、無水アセトン中、乾燥炭酸カリウムとヨウ化カリウムの存在下で 4 - メトキシブチルプロミドによりアルキル化すると、わずかに帯黄色のオイルの形で表題化合物が得られる。 R_f (B) = 0.20。

【0570】B) 2 - (4 - メトキシブトキシ) テレフタル酸 4 - tert-ブチルエステル 1 - メチルエステル: N, N - ジメチルホルムアミド (10 ml) 中の 2 - (4 - メトキシブトキシ) テレフタル酸 1 - メチルエステル (2.8 g) の溶液に 1, 1' - カルボニルジイミダゾール (1.65 g) を加え、この混合物を 40°C で 1 時間攪拌する。tert-ブタノール (1.48 g) と 1, 8 - ジアザビシクロ [5.5.0] ウンデカ-7-エン (1.52 g) を添加した後、40°C で 24 時間攪拌を続け、次いで反応混合物を蒸発により濃縮する。残渣を酢酸エチルと水の間に分

177

配させ、有機相を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして蒸発により濃縮する。FC（溶離液B）により精製すると帯黄色オイルの形で表題化合物が得られる。 R_f (B) = 0.3。

【0571】c) 2-(4-メトキシブトキシ)-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)テレフタルアミド：実施例16a)に記載したような300 mgの2-(4-メトキシブトキシ)-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)テレフタルアミド酸メチルエステルのアルカリ加水分解により、白色粉末の形で表題化合物が得られる。 R_f (L) = 0.33。

【0572】a) 2-(4-メトキシブトキシ)-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)テレフタルアミド酸メチルエステル：実施例46Aa)に記載したのと同様な方法で、500 mgの2-(4-メトキシブトキシ)テレフタル酸1-メチルエステルをチオニルクロリドと反応させ、次いでジクロロメタン中の4-(2-アミノエチル)モルホリンとトリエチルアミンの溶液と反応させることにより、非晶質白色粉末の形で表題化合物が得られる。 R_f (L) = 0.6。

【0573】D) 2-(4-メトキシブトキシ)テレフタルアミド酸：実施例16a)に記載したような2-(4-メトキシブトキシ)テレフタルアミド酸メチルエステル(300 mg)のアルカリ加水分解により、白色粉末の形で表題化合物が得られる。 R_f (ジクロロメタン/メタノール/酢酸/水 90:10:0.5:1) = 0.33。

【0574】a) 2-(4-メトキシブトキシ)テレフタルアミド酸メチルエステル：実施例46Aa)に記載したのと同様な方法で、2-(4-メトキシブトキシ)テレフタル酸1-メチルエステル(500 mg)をチオニルクロリドと反応させ、次いで25%水性アンモニアと反応させることにより、非晶質白色粉末の形で表題化合物が得られる。 R_f (N) = 0.38。

【0575】実施例47：実施例18に記載したのと同様な方法で、ラクトン開環により次の化合物を調製する：

a) 100 mgの(2S, 2'S, 2''S, 4''S)-N1-{2-[2'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オキシテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メチルブチル}-N4-メチル-2-(4-メトキシブトキシ)テレフタルジアミドから、非晶質白色粉末の形で(2S, 4S, 5S, 7S)-N1-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル]-N4-メチル-2-(4-メトキシブトキシ)テレフタルジアミドが得られる。 R_f (L) = 0.34。MS (FAB) m/e = 693 (M^+ + 1)。

【0576】b) 100 mgの(2S, 2'S, 2''S, 4''S)-N1-{2-[2'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-

178

オキシテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メチルブチル}-3-(4-メトキシブトキシ)テレフタルアミド酸(tert-ブチル)エステルから、黄色オイルの形で(2S, 4S, 5S, 7S)-N1-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル]-3-(4-メトキシブトキシ)テレフタルアミド酸(tert-ブチル)エステルが得られる。 R_f (E) = 0.20。MS (FAB) m/e = 737 (M^+ + 1)。

【0577】c) 170 mgの(2S, 2'S, 2''S, 4''S)-N1-{2-[2'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オキシテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メチルブチル}-N4-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]-2-(4-メトキシブトキシ)テレフタルジアミドから、非晶質黄色粉末の形で(2S, 4S, 5S, 7S)-N1-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル]-N4-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]-2-(4-メトキシブトキシ)テレフタルジアミドが得られる。 R_f (L) = 0.43。MS (FAB) m/e = 792 (M^+ + 1)。

【0578】d) 200 mgの(2S, 2'S, 2''S, 4''S)-N1-{2-[2'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オキシテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メチルブチル}-2-(4-メトキシブトキシ)テレフタルジアミドから、(2S, 4S, 5S, 7S)-N1-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル]-2-(4-メトキシブトキシ)テレフタルジアミドが得られる。 R_f (L) = 0.3 & MS (FAB) m/e = 679 (M^+ + 1)。

【0579】実施例48：実施例21に記載したのと同様な方法で、脱Bocにより次の化合物を調製する：

a) 100 mgの(2S, 4S, 5S, 7S)-N1-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル]-N4-メチル-2-(4-メトキシブトキシ)テレフタルジアミドから、(2S, 4S, 5S, 7S)-N1-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル)-N4-メチル-2-(4-メトキシブトキシ)テレフタルジアミド塩酸塩。 R_f (L) = 0.13。HPLC R_t = 11.6分。MS (FAB) m/e = 593 (M^+ + 1)。

【0580】b) 170 mgの(2S, 4S, 5S, 7S)-N1-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル]-N4-[2-(モルホリ

50

179

ン-4-イル)エチル}-2-(4-メトキシブトキシ)テレフタルジアミドから、(2S, 4S, 5S, 7S)-N1-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル)-N4-{2-(モルホリン-4-イル)エチル}-2-(4-メトキシブトキシ)テレフタルジアミド二塩酸塩。HPLC $R_t = 9.73$ 分。MS (FAB) $m/e = 692$ ($M^+ + 1$)。

【0581】c) 175 mgの(2S, 4S, 5S, 7S)-N1-{4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル}-2-(4-メトキシブトキシ)テレフタル酸ジアミドから、(2S, 4S, 5S, 7S)-N1-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル)-2-(4-メトキシブトキシ)テレフタル酸ジアミド塩酸塩。R_f (L) = 0.1。HPLC $R_t = 11.0$ 分。MS (FAB) $m/e = 579$ ($M^+ + 1$)。

【0582】実施例49: 0℃におけるジクロロメタンとトリフルオロ酢酸の1:1混合物(3ml)中での(2S, 4S, 5S, 7S)-N1-{4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル}-3-(4-メトキシブトキシ)テレフタルアミド酸(tert-ブチル)エステル(205 mg)の反応により、(2S, 4S, 5S, 7S)-N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル)-3-(4-メトキシブトキシ)テレフタルアミド酸トリフルオロ酢酸塩が得られる。HPLC $R_t = 11.9$ 分。MS (FAB) $m/e = 580$ ($M^+ + 1$)。

【0583】実施例50: 実施例21と同様な方法で、ジオキサン中4N塩酸溶液中での(2S, 4S, 5S, 7S)-N-{4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル}-4-ブチルカルバモイルメトキシ-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミド(80 mg)の0℃での1時間の反応、高真空下での迅速な濃縮および凍結乾燥により、(2S, 4S, 5S, 7S)-N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル)-4-ブチルカルバモイルメトキシ-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミド塩酸塩が得られる。R_f (W) = 0.23。HPLC $R_t = 13.8$ 分。MS (FAB) $m/e = 665$ ($M^+ + 1$)。

【0584】出発物質として使う(2S, 4S, 5S, 7S)-N-{4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル}-4-ブチルカルバモイルメトキシ-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミドは次のようにして調製する:

180

【0585】a) (2S, 4S, 5S, 7S)-N-{4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル}-4-ブチルカルバモイルメトキシ-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミド: n-ブチルアミン(3 ml)中の(2S, 2'S, 2''S, 4''S)-4-{2-[2'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メチルブチルカルバモイル}-3-(4-メトキシブトキシ)フェノキシ酢酸(tert-ブチル)エステル(239 mg)の溶液を50℃で18時間攪拌する。反応混合物を濃縮し、残渣をクロマトグラフィー(50 gのシリカゲル上でのFC、溶離液T)にかける。(2S, 4S, 5S, 7S)-N-(4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル)-4-ブチルカルバモイルメトキシ-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミド[83 mg; R_f (W) = 0.46; HPLC $R_t = 18.7$ 分]および(2S, 4S, 5S, 7S)-{4-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニルカルバモイル]-3-(4-メトキシブトキシ)フェノキシ}酢酸(tert-ブチル)エステル[94 mg; R_f (W) = 0.50; HPLC $R_t = 20.1$ 分]、並びに前記2つの生成物の混合画分26 mgが得られる。

【0586】b) (2S, 2'S, 2''S, 4''S)-4-{2-[2'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メチルブチルカルバモイル}-3-(4-メトキシブトキシ)フェノキシ酢酸(tert-ブチル)エステル: アセトン(10 ml)中の(2S, 2'S, 2''S, 4''S)-N-{2-[2'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メチルブチル}-4-ヒドロキシ-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミド(200 mg)の溶液に、室温でブromo酢酸tert-ブチル(76 μl)と炭酸セシウム(169 mg)を加える。生じた白色懸濁液を還流させながら2時間攪拌し、冷却し、次いで濾過し、濾液を濃縮する。高真空乾燥により黄色オイルの形で表題化合物(255 mg)が得られる。R_f (L) = 0.73。HPLC $R_t = 19.9$ 分。

【0587】c) (2S, 2'S, 2''S, 4''S)-N-{2-[2'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メチルブチル}-4-ヒドロキシ-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミド: 酢酸エチル(60 ml)中に溶かした(2S, 2'S, 2''S, 4''S)-N-{2-[2'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メチルブチル}-4-ヒドロキシ-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミド(200 mg)の溶液に、室温でブromo酢酸tert-ブチル(76 μl)と炭酸セシウム(169 mg)を加える。生じた白色懸濁液を還流させながら2時間攪拌し、冷却し、次いで濾過し、濾液を濃縮する。高真空乾燥により黄色オイルの形で表題化合物(255 mg)が得られる。R_f (L) = 0.73。HPLC $R_t = 19.9$ 分。

181

(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-2' - (4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル) エチル} - 3-メチルブチル} - 4-ベンジルオキシ-2 - (4-メトキシブトキシ) ベンズアミド (2.46 g) を、5% Pd/C (Degussa) (250 mg) の存在下で室温にて15時間水素化する。セライト545を通した濾過と濾液の濃縮により表題化合物 (2.05 g) が得られる。R_f (L) = 0.47。HPLC R_t = 16.0分。

【0588】d) (2S, 2'S, 2''S, 4''S) - N - {2 - (2' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-2' - (4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル) エチル} - 3-メチルブチル} - 4-ベンジルオキシ-2 - (4-メトキシブトキシ) ベンズアミド: 実施例1に記載したのと同様な方法で (3S, 5S, 1'S, 3'S) - 5 - {3' - アミノメチル-1' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4' - メチルベンチル} - 3-イソプロピルジヒドロフラン-2-オン (3.33 g) を4-ベンジルオキシ-2 - (4-メトキシブトキシ) 安息香酸 (3.70 g) と反応させ、次いでFC (溶離液Q) により精製すると、オイルの形で表題化合物が得られる。R_f (L) = 0.79。

【0589】出発物質として使う4-ベンジルオキシ-2 - (4-メトキシブトキシ) 安息香酸は次のようにして調製する:

【0590】a) 4-ベンジルオキシ-2 - (4-メトキシブトキシ) 安息香酸: 4-ベンジルオキシ-2 - (4-メトキシブトキシ) 安息香酸メチルエステルのアルカリ加水分解により、淡黄色オイルの形で表題化合物が得られる。R_f (G) = 0.38。

【0591】b) 4-ベンジルオキシ-2 - (4-メトキシブトキシ) 安息香酸メチルエステル: 無水メタノール (250 ml) 中の4-ベンジルオキシ-2 - (4-プロモブトキシ) 安息香酸メチルエステル (29.6 g) の溶液に、30%メタノール性ナトリウムメトキシド溶液 (21 ml) を還流下で30分間に渡り滴下添加し、この混合物を一晩攪拌する。冷却した後、混合物を濃縮して体積を半分にし、水 (50 ml) を加え、1 M硫酸水素カリウム溶液の添加によりpHを2に調整する。ジクロロメタンで抽出し、粗生成物をFC (2 kgのシリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル 7:1) により精製すると、固体の形で表題化合物 (18.8 g) が得られる。R_f (C) = 0.24。m.p. = 72 - 74 °C。

【0592】c) 4-ベンジルオキシ-2 - (4-プロモブトキシ) 安息香酸メチルエステル: アセトン (200 ml) 中に溶かした4-ベンジルオキシ-2 - ヒドロキシ安息香酸メチルエステル (20.0 g) [J. Med. Chem. (1985), 28, 717-727に記載の手順に従って調製] と1, 4-ジブトロブタン (91.2ml) を、無水炭酸カリウム粉末 (16.0 g) の存在下で還流させながら30時間攪拌する。濾過と濃縮後、粗生成物をFC (400 gのシリカゲル、溶離液A) により精製する。帯黄色固体 (29.7 g) の形で表題化合物が得られる。R_f (C) = 0.35。

【0593】実施例51: ジオキサン中4N塩酸溶液 (2 ml) 中で (2S, 4S, 5S, 7S) - {4 - (4-tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニルカルバモイル} - 3 - (4-メトキシブトキシ) フェノキシ} 酢酸 (tert-ブチル) エステル (93 mg) を0°Cで45時間に次いで室温で13時間反応させた後、激しく攪拌しながら凍結するまで溶媒を高真空下で迅速に濃縮し、続いて凍結乾燥により除去すると、(2S, 4S, 5S, 7S) - {4 - (4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニルカルバモイル} - 3 - (4-メトキシブトキシ) フェノキシ} 酢酸が得られる。HPLC R_t = 11.7分。MS (FAB) m/e = 610 (M⁺ + 1)。

【0594】実施例52: 実施例21に記載したのと同様な方法で、85 mgの(2S, 4S, 5S, 7S) - N - {4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7 - {2 - (モルホリン-4-イル) エチルカルバモイル} - 5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル} - 2 - (4-メトキシブトキシ) - 4 - {2 - (モルホリン-4-イル) エチルカルバモイルメトキシ} ベンズアミドから、(2S, 4S, 5S, 7S) - N - {4 - アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-7 - {2 - (モルホリン-4-イル) エチルカルバモイル} ノニル} - 2 - (4-メトキシブトキシ) - 4 - {2 - (モルホリン-4-イル) エチルカルバモイルメトキシ} ベンズアミド三塩酸塩が得られる。R_f (W) = 0.07。HPLC R_t = 7.69分。HRMS (FAB) m/e = 779.5264。

【0595】出発物質として使う(2S, 4S, 5S, 7S) - N - {4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7 - {2 - (モルホリン-4-イル) エチルカルバモイル} - 5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル} - 2 - (4-メトキシブトキシ) - 4 - {2 - (モルホリン-4-イル) エチルカルバモイルメトキシ} ベンズアミドは次のようにして調製する:

【0596】a) (2S, 4S, 5S, 7S) - N - {4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7 - {2 - (モルホリン-4-イル) エチルカルバモイル} - 5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル} - 2 - (4-メトキシブトキシ) - 4 - {2 - (モルホリン-4-イル) エチルカルバモイルメトキシ} ベンズアミドは次のようにして調製する:

【0596】a) (2S, 4S, 5S, 7S) - N - {4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7 - {2 - (モルホリン-4-イル) エチルカルバモイル} - 5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル} - 2 - (4-メトキシブトキシ) - 4 - {2 - (モルホリン-4-イル) エチルカルバモイルメトキシ} ベンズアミド: N - (2-アミノエチル) モルホリン (0.5 ml) 中の(2S, 2'S, 2''S, 4''S) - N - {2 - {2' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-2' - (4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル) エチル} - 3-メチルブチル} - 2 - (4-メトキシブトキシ) - 4-カルバモイルメトキシ

シベンズアミド (98 mg) の溶液を 80°C で一晩攪拌する。次いで反応混合物をすぐに 25 g のシリカゲル上でのクロマトグラフィー (P から L への溶離液勾配) にかける。帯黄色フォームの形で表題化合物が得られる。R_f (W) = 0.41。HPLC R_t = 9.85 分。MS (FAB) m/e = 880 (M⁺ + 1)。

【0597】b) (2S, 2'S, 2''S, 4''S) - N - {2 - [2' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-2' - (4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル) エチル] - 3-メチルブチル} - 2 - (4-メトキシブトキシ) - 4-カルバモイルメトキシベンズアミド: 無水アセトン (10 ml) 中の (2S, 2'S, 2''S, 4''S) - N - {2 - [2' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-2' - (4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル) エチル] - 3-メチルブチル} - 4-ヒドロキシ-2 - (4-メトキシブトキシ) ベンズアミド (200 mg)、2-ブプロモアセトアミド (72mg) および炭酸セシウム (169 mg) の混合物を還流させながら 2 時間攪拌する。冷却した後、濾過を行い、濾液を濃縮し、残渣を高真空下で乾燥する。白色固体の形で 169 mg の表題化合物が得られる。R_f (L) = 0.59。MS (FAB) m/e = 636 (M⁺ + 1)。

【0598】実施例 53: 実施例 21 に記載したのと同様な方法で、ジオキサン中 4 N 塩酸溶液中での (2S, 4S, 5S, 7S) - N - [4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル] - 2 - (4-メトキシブトキシ) - 4 - (1H-テトラゾール-5-イルメトキシ) ベンズアミド (88 mg) の 0°C での 6 時間の反応、高真空下での溶媒の迅速な濃縮および凍結乾燥により、(2S, 4S, 5S, 7S) - N - (4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル) - 2 - (4-メトキシブトキシ) - 4 - (1H-テトラゾール-5-イルメトキシ) ベンズアミド塩酸塩が得られる。R_f (W) = 0.06。HPLC R_t = 11.5 分。MS (FAB) m/e = 634 (M⁺ + 1)。

【0599】出発物質として使う (2S, 4S, 5S, 7S) - N - [4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル] - 2 - (4-メトキシブトキシ) - 4 - (1H-テトラゾール-5-イルメトキシ) ベンズアミドは次のようにして調製する:

【0600】a) (2S, 4S, 5S, 7S) - N - [4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル] - 2 - (4-メトキシブトキシ) - 4 - (1H-テトラゾール-5-イルメトキシ) ベンズアミド: 実施例 18 に記載したのと同様な方法で、(2

S, 2'S, 2''S, 4''S) - N - {2 - [2' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-2' - (4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル) エチル] - 3-メチルブチル} - 2 - (4-メトキシブトキシ) - 4 - (1H-テトラゾール-5-イルメトキシ) ベンズアミド (104 mg) を n-ブチルアミン中で 50°C で 20 時間反応させる。反応混合物を濃縮し、残渣をジクロロメタン (50 ml) 中に取り出す。有機相を氷水で洗浄し (pH 4)、水相をジクロロメタンで 2 回逆抽出する。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして真空中で溶媒を留去する。高真空下で乾燥すると帯黄色固体の形で (2S, 4S, 5S, 7S) - N - [4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル] - 2 - (4-メトキシブトキシ) - 4 - (1H-テトラゾール-5-イルメトキシ) ベンズアミドが得られる。R_f (ジクロロメタン/メタノール/氷酢酸 9:1:0.1) = 0.31。

【0601】b) (2S, 2'S, 2''S, 4''S) - N - {2 - [2' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-2' - (4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル) エチル] - 3-メチルブチル} - 2 - (4-メトキシブトキシ) - 4 - (1H-テトラゾール-5-イルメトキシ) ベンズアミド: (3S, 5S, 1'S, 3'S) - 5 - [3' - アミノメチル-1' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4' - メチルベンチル] - 3-イソプロピルジヒドロフラン-2-オン (80 mg) と 2 - (4-メトキシブトキシ) - 4 - (1H-テトラゾール-5-イルメトキシ) 安息香酸 (145 mg) から、25 g のシリカゲル上での FC (溶離液: ジクロロメタン/メタノール/氷酢酸 95:5:1; 混合画分を同条件下で繰り返しクロマトグラフィーにより精製するかまたはジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア 95:5:1 を使って精製する) による精製の後、固体の形で表題化合物が得られる。R_f (W) = 0.32。

【0602】出発物質として使う 2 - (4-メトキシブトキシ) - 4 - (1H-テトラゾール-5-イルメトキシ) 安息香酸は次のようにして調製する:

【0603】a) 2 - (4-メトキシブトキシ) - 4 - (1H-テトラゾール-5-イルメトキシ) 安息香酸: メタノール (10 ml) と水 (5 ml) の混合物中で 2 - (4-メトキシブトキシ) - 4 - (1H-テトラゾール-5-イルメトキシ) 安息香酸メチルエステル (1.0 g) を 1 N 水酸化ナトリウム溶液 (3.6 ml) により加水分解する。反応混合物をジクロロメタン (50 ml) で希釈し、水相を 1 M 硫酸水素カリウム溶液により pH 2 に調整する。ジクロロメタンで繰り返し抽出し、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして溶媒を留去する。白色粉末の形で表題化合物

(780 mg) が得られる。R_f (ジクロロメタン/メタノール/氷酢酸 40:10:1) = 0.61。

【0604】b) 2-(4-メトキシブトキシ)-4-(1H-テトラゾール-5-イルメトキシ)安息香酸メチルエステル: 無水N, N-ジメチルホルムアミド(30 ml)中の2-(4-メトキシブトキシ)-4-(シアノメトキシ)安息香酸メチルエステル(1.0 g)、アジ化ナトリウム(1.02 g)および塩化アンモニウム(0.84 g)の混合物を135℃で一晩攪拌する。褐色懸濁液を濃縮し、残渣をFC(80 g)のシリカゲル、溶離液: ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア 40:10:1)により精製する。褐色オイルの形で表題化合物が得られる。R_f (ジクロロメタン/メタノール/氷酢酸 40:10:1) = 0.71。R_f (ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア 40:10:1) = 0.29。

【0605】c) 2-(4-メトキシブトキシ)-4-(シアノメトキシ)安息香酸メチルエステル: 実施例30 Ba)に記載したのと同様な方法で、4-ヒドロキシ-2-(4-メトキシブトキシ)安息香酸メチルエステル(3.0 g)、クロロアセトニトリル(1.9 ml)および炭酸セシウム(5.8 g)から、オイルの形で表題化合物が得られる。R_f (E) = 0.38。

【0606】実施例54: N, N-ジメチルホルムアミド(4 ml)中の(2S, 4S, 5S, 7S)-5-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-(tert-ブチル)ジメチルシリルオキシ-2-イソプロピル-7-{[2-(4-メトキシブトキシ)ベンゾイルアミノ]メチル}-8-メチルノナン酸(100 mg)とトリエチルアミン(48 μl)の溶液に、0℃で攪拌しながら、シアノホスホン酸ジエチルエステル(26 μl)と2-アミノプロピオン酸N, N-(ジメチル)アミド(26 mg)を加える。30分後、混合物を室温まで温め、室温において攪拌を続ける。混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチル中に取り出す。有機相を10%クエン酸溶液、飽和炭酸水素ナトリウム溶液および飽和塩化ナトリウム溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして濃縮する。FC(25 g)のシリカゲル、溶離液V)により精製すると黄色オイルの形で(2S, 4S, 5S, 7S)-N-{4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-5-(tert-ブチル)ジメチルシリルオキシ-7-[2-(ジメチルアミノカルバモイル)エチルカルバモイル]-2-イソプロピル-8-メチルノニル}-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミドが得られる。R_f (ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア 95:5:1) = 0.21。MS (FAB) m/e = 794 (M⁺ + 1)。

【0607】出発物質として使用する(2S, 4S, 5S, 7S)-5-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-(tert-ブチル)ジメチルシリルオキシ-2-イソプロピル-7-{[2-(4-メトキシブトキシ)ベンゾイルアミノ]メチル}-8-メチルノナン酸は次の

ようにして調製する:

【0608】a) (2S, 4S, 5S, 7S)-5-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-(tert-ブチル)ジメチルシリルオキシ-2-イソプロピル-7-{[2-(4-メトキシブトキシ)ベンゾイルアミノ]メチル}-8-メチルノナン酸: N, N-ジメチルホルムアミド(30 ml)中の(2S, 4S, 5S, 7S)-5-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-{[2-(4-メトキシブトキシ)ベンゾイルアミノ]メチル}-8-メチルノナン酸(2.96 g)、tert-ブチルジメチルシリルクロリド(1.69 g)およびイミダゾール(1.46 g)の溶液を室温で3日間攪拌する。次いで反応混合物を濃縮し、残渣を氷水と酢酸エチルの間に分配させる。水相を酢酸エチルで抽出した後、氷冷有機相を10%クエン酸溶液、飽和炭酸水素ナトリウム溶液および水で順次洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして濃縮する。粗製シリルエステル(3.81 g、黄色オイル)をテトラヒドロフラン(15 ml)、水(6 ml)および氷酢酸(15 ml)中で室温で一晩攪拌する。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルでの抽出により通常に後処理し、FC(400 g)のシリカゲル、最初にDからFへの溶離液勾配による溶出、次いで溶離液Lを使った生成物の完全な溶出)により精製した後、フォーム状固体の形で表題化合物(2.01 g)が得られる。R_f (E) = 0.32。MS (FAB) m/e = 695 (M⁺ + 1)。

【0609】b) (2S, 4S, 5S, 7S)-5-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-{[2-(4-メトキシブトキシ)ベンゾイルアミノ]メチル}-8-メチルノナン酸: 1, 2-ジメトキシエタン/水の2:1混合物(150 ml)中の(2S, 2'S, 2''S, 4''S)-N-{2-[2'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メチルブチル}-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミド(3.04 g)の溶液に21.6 mlの1M水酸化リチウム溶液を添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌する。ロータリーエバポレーター中でエーテルを留去した後(浴温35℃)、混合物を氷冷10%クエン酸溶液(45 ml)で酸性にし、ジクロロメタンで抽出する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空中で室温にて濃縮する。淡黄色フォーム状固体の形で2.96 gの表題化合物が得られる。R_f (L) = 0.26。

【0610】実施例55: 実施例54に記載したのと同様な方法で次の化合物を調製する:

a) 100 mgの(2S, 4S, 5S, 7S)-5-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-(tert-ブチル)ジメチルシリルオキシ-2-イソプロピル-7-{[2-(4-メトキシブトキシ)ベンゾイルアミノ]メチル}-8-メチルノナン酸と24 mgの3-アミノ酪酸ア

187

ミドから、FC (Uからジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア 95:5:1への溶離液勾配) によるその後の精製を伴って、黄色オイルの形で (2S, 4S, 5S, 7S) - N - {4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 5 - (tert-ブチル) ジメチルシリルオキシ - 7 - (3 - カルバモイルプロピルカルバモイル) - 2 - イソプロピル - 8 - メチルノニル} - 2 - (4 - メトキシブトキシ) ベンズアミドが得られる。R_f (W) = 0.48。【0611】b) 100 mgの (2S, 4S, 5S, 7S) - 5 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 4 - (tert-ブチル) ジメチルシリルオキシ - 2 - イソプロピル - 7 - { [2 - (4 - メトキシブトキシ) ベンゾイルアミノ] メチル} - 8 - メチルノナン酸と26.3 mgの3 - アミノ - 2, 2 - ジメチルプロピオン酸アミドから、無色オイルの形で (2S, 4S, 5S, 7S) - N - {4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 5 - (tert-ブチル) ジメチルシリルオキシ - 7 - (2 - カルバモイル - 2 - メチルプロピルカルバモイル) - 2 - イソプロピル - 8 - メチルノニル} - 2 - (4 - メトキシブトキシ) ベンズアミドが得られる。R_f (W) = 0.59。【0612】c) 100 mgの (2S, 4S, 5S, 7S) - 5 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 4 - (tert-ブチル) ジメチルシリルオキシ - 2 - イソプロピル - 7 - { [2 - (4 - メトキシブトキシ) ベンゾイルアミノ] メチル} - 8 - メチルノナン酸と48 mgの3 - アミノプロピオン酸N - (モルホリン) アミド塩酸塩から、無色オイルの形で (2S, 4S, 5S, 7S) - N - {4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 5 - (tert-ブチル) ジメチルシリルオキシ - 2 - イソプロピル - 8 - メチル - 7 - {3 - (モルホリン - 4 - イル) - 3 - オキソプロピルカルバモイル} ノニル} - 2 - (4 - メトキシブトキシ) ベンズアミドが得られる。R_f (W) = 0.62。【0613】d) 100 mgの (2S, 4S, 5S, 7S) - 5 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 4 - (tert-ブチル) ジメチルシリルオキシ - 2 - イソプロピル - 7 - { [2 - (4 - メトキシブトキシ) ベンゾイルアミノ] メチル} - 8 - メチルノナン酸と41 mgの1 - {4 - (2 - アミノエチル) ピペリジン - 1 - イル} エタノンから、オイルの形で (2S, 4S, 5S, 7S) - N - {7 - [2 - (4 - アセチルピペリジン - 1 - イル) エチルカルバモイル] - 4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 5 - (tert-ブチル) ジメチルシリルオキシ - 2 - イソプロピル - 8 - メチルノニル} - 2 - (4 - メトキシブトキシ) ベンズアミドが得られる。R_f (W) = 0.58。【0614】e) 100 mgの (2S, 4S, 5S, 7S) - 5 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 4 - (tert-ブチル) ジメチルシリルオキシ - 2 - イソプロピル - 7 - { [2 - (4 - メトキシブトキシ) ベンゾイルア

188

ミノ] メチル} - 8 - メチルノナン酸と31 mgの2 - アミノエチルチオモルホリンから、FC (25 αのシリカゲル、溶離液T) による精製を伴って、オイルの形で (2S, 4S, 5S, 7S) - N - {7 - (2 - チオモルホリン - 4 - イルエチルカルバモイル) - 4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 5 - (tert-ブチル) ジメチルシリルオキシ - 2 - イソプロピル - 8 - メチルノニル} - 2 - (4 - メトキシブトキシ) ベンズアミドが得られる。R_f (ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア 95:5:1) = 0.36。

【0615】実施例56: 実施例54に記載したのと同様な方法で、無水N, N - ジメチルホルムアミド (10ml) 中の (2S, 4S, 5S, 7S) - 5 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 4 - (tert-ブチル) ジメチルシリルオキシ - 2 - イソプロピル - 7 - { [2 - (4 - メトキシブトキシ) - 4 - (2 - (モルホリン - 4 - イル) エトキシ) ベンゾイルアミノ] メチル} - 8 - メチルノナン酸 (258 mg)、シアノホスホン酸ジエチルエステル (0.138 ml)、3 - アミノ - 2, 2 - ジメチルプロピオン酸アミド塩酸塩 (139 mg) およびトリエチルアミン (0.20 ml) を反応させる。FC (溶離液V) により精製すると白色固体の形で (2S, 4S, 5S, 7S) - N - {4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 5 - (tert-ブチル) ジメチルシリルオキシ - 7 - (2 - カルバモイル - 2 - メチルプロピルカルバモイル) - 2 - イソプロピル - 8 - メチルノニル} - 2 - (4 - メトキシブトキシ) - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ) ベンズアミドが得られる。R_f (W) = 0.50。

【0616】出発物質として使用する (2S, 4S, 5S, 7S) - 5 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 4 - (tert-ブチル) ジメチルシリルオキシ - 2 - イソプロピル - 7 - { [2 - (4 - メトキシブトキシ) - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ) ベンゾイルアミノ] メチル} - 8 - メチルノナン酸は次のようにして調製する:

【0617】a) (2S, 4S, 5S, 7S) - 5 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 4 - (tert-ブチル) ジメチルシリルオキシ - 2 - イソプロピル - 7 - { [2 - (4 - メトキシブトキシ) ベンゾイルアミノ] メチル} - 8 - メチルノナン酸: 実施例54a)に記載したのと同様にして、無水N, N - ジメチルホルムアミド (5 ml) 中の (2S, 4S, 5S, 7S) - 5 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 7 - { [2 - (4 - メトキシブトキシ) - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ) ベンゾイルアミノ] メチル} - 8 - メチルノナン酸 (629 mg)、tert-ブチルジメチルシリルクロリド (294mg) およびイミダゾール (253 mg) の溶液を室温で5日間攪拌する。後処理した後に611 mgの帯黄色オイルが得られ、これをテトラヒドロフラン/水の2:1混合物 (4 ml) と

氷酢酸 (3 ml) 中に溶かし、室温で一晩攪拌する。反応混合物を濃縮し、そして酢酸エチルでの抽出により後処理すると、黄色オイルの形で 920mg の表題化合物が得られる。 R_f (W) = 0.26。

【0618】b) (2S, 4S, 5S, 7S) - 5 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7- { [2 - (4-メトキシブトキシ) - 4 - (2-モルホリン-4-イルエトキシ) ベンゾイルアミノ] メチル} - 8-メチルノナン酸: 実施例 54b) に記載したのと同様な方法で、1, 2-ジメトキシエタン/水の 2 : 1 混合物 (30ml) 中に溶かした (2S, 2' S, 2'' S, 4'' S) - N - {2 - [2' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-2' - (4'' - イソプロピル-5'' - オキシテトラヒドロフラン-2'' - イル) エチル] - 3-メチルブチル} - 2 - (4-メトキシブトキシ) - 4 - (2-モルホリン-4-イルエトキシ) ベンゾアミド (622 mg) を 1M 水酸化リチウム溶液 (3.6 ml) と反応させる。後処理した後、淡黄色フォーム状固体の形で表題化合物 (630mg) が得られる。 R_f (L) = 0.29。これを即座に次の反応に使用する。

【0619】実施例 57: 実施例 15 に記載したのと同様な (2S, 4S, 5S, 7S) - 5 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7-アミノメチル-4 - (tert-ブチル) ジメチルシリルオキシ-2-イソプロピル-8-メチルノナン酸 N - (2-カルバモイル-2-メチルプロピル) アミド (100 mg) と 2 - (4-メトキシブトキシ) - 4 - (モルホリン-4-イルメチル) 安息香酸 (116 mg) との反応により、白色固体の形で (2S, 4S, 5S, 7S) - N - [4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-5 - (tert-ブチル) ジメチルシリルオキシ-7 - (2-カルバモイル-2-メチルプロピルカルバモイル) - 2-イソプロピル-8-メチルノニル] - 2 - (4-メトキシブトキシ) - 4 - (モルホリン-4-イルメチル) ベンゾアミドが得られる。 R_f (W) = 0.57。

【0620】出発物質として使用する (2S, 4S, 5S, 7S) - 5 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7-アミノメチル-4 - (tert-ブチル) ジメチルシリルオキシ-2-イソプロピル-8-メチルノナン酸 N - (2-カルバモイル-2-メチルプロピル) アミドは

次のようにして調製する:
【0621】a) (2S, 4S, 5S, 7S) - 5 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7-アミノメチル-4 - (tert-ブチル) ジメチルシリルオキシ-2-イソプロピル-8-メチルノナン酸 N - (2-カルバモイル-2-メチルプロピル) アミド: 酢酸エチル (30 ml) 中に溶かした (2S, 4S, 5S, 7S) - 5 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7-アジドメチル-4 - (tert-ブチル) ジメチルシリルオキシ-2-イソプロピル-8-メチルノナン酸 N - (2-カルバモイ

ル-2-メチルプロピル) アミド (534 mg) を 10% Pd/C (106 mg) の存在下で室温で 5 時間水素化した後、セライト 545 を通した濾過を行い、濾液を濃縮し、こうして得られた粗生成物を新しい触媒 (106 mg の 10% Pd/C) の存在下で再び 24 時間水素化する。FC (25 g のシリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア 94:6:1 から T への溶離液勾配) により精製すると、白色固体の形で (2S, 4S, 5S, 7S) - 5 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7-アミノメチル-4 - (tert-ブチル) ジメチルシリルオキシ-2-イソプロピル-8-メチルノナン酸 N - (2-カルバモイル-2-メチルプロピル) アミドが得られる。 R_f (W) = 0.28。

【0622】b) (2S, 4S, 5S, 7S) - 5 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7-アジドメチル-4 - (tert-ブチル) ジメチルシリルオキシ-2-イソプロピル-8-メチルノナン酸 N - (2-カルバモイル-2-メチルプロピル) アミド: 実施例 56 に記載したのと同様な (2S, 4S, 5S, 7S) - 5 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7-アジドメチル-4 - (tert-ブチル) ジメチルシリルオキシ-2-イソプロピル-8-メチルノナン酸 (490 mg) と 3-アミノ-2, 2-ジメチルプロピオン酸アミド塩酸塩 (290 mg) との反応、および FC (50 g のシリカゲル、溶離液 T) による精製により、白色固体の形で表題化合物が得られる。 R_f (W) = 0.67。MS (FAB) m/e = 613 (M^+ + 1)。

【0623】c) (2S, 4S, 5S, 7S) - 5 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7-アジドメチル-4 - (tert-ブチル) ジメチルシリルオキシ-2-イソプロピル-8-メチルノナン酸: 実施例 54a) と 54b) に記載したのと同様な方法で、500 mg の (3S, 5S, 1' S, 3' S) - 5 - [3' - アジドメチル-1' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4' - メチルベンチル] - 3-イソプロピルジヒドロフラン-2-オン [実施例 15b)] から、(2S, 4S, 5S, 7S) - 5 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7-アジドメチル-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノナン酸 [R_f (L) = 0.43] を経て、FC (50 g のシリカゲル、溶離液 Q) による精製後、白色固体 (再ラクトン環化による少量の出発物質を含む) の形で表題化合物が得られる。 R_f (L) = 0.64。

【0624】実施例 58: 実施例 54 に記載したのと同様な (2S, 4S, 5S, 7S) - 5 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7-アミノメチル-4 - (tert-ブチル) ジメチルシリルオキシ-2-イソプロピル-8-メチルノナン酸 N - (2-カルバモイル-2-メチルプロピル) アミド (100 mg) と 2 - (2-モルホリン-4-イルエトキシ) 安息香酸 (89mg) との反応、および FC による精製の後、オイルの形で (2S, 4S, 5S,

191

7 S) - N - { 4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-5 - (tert-ブチル) ジメチルシリルオキシ-7 - (2-カルバモイル-2-メチルプロピルカルバモイル) - 2 - イソプロピル-8-メチルノニル } - 2 - (2-モルホリン-4-イルエトキシ) ベンズアミドが得られる。R_f (L) = 0.40。HPLC R_t = 17.3分。

【0625】実施例59: 無水N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 中の (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - { 4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-5 - (tert-ブチル) ジメチルシリルオキシ-7 - { 2 - (ジメチルアミノカルバモイル) エチルカルバモイル } - 2 - イソプロピル-8-メチルノニル } - 2 - (4-メトキシブトキシ) ベンズアミド (71mg) の溶液にフッ化テトラブチルアンモニウム三水合物 (31mg) を加え、この混合物を室温で一晩攪拌する。反応混合物を濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (20 ml) と酢酸エチル (30 ml) の間に分配させる。水相を分離し、酢酸エチルで抽出し、そして合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮する。FC (25 gのシリカゲル、溶離液O) により精製すると、帯黄色オイルの形で (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - { 4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7 - { 2 - (ジメチルアミノカルバモイル) エチルカルバモイル } - 5 - ヒドロキシ-2 - イソプロピル-8-メチルノニル } - 2 - (4-メトキシブトキシ) ベンズアミドが得られる。R_f (N) = 0.32。

【0626】実施例60: 実施例59に記載したのと同様な方法で、シリルオキシ保護基の除去により次の化合物を調製する:

a) 76 mg の (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - { 4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-5 - (tert-ブチル) ジメチルシリルオキシ-7 - (3-カルバモイルプロピルカルバモイル) - 2 - イソプロピル-8-メチルノニル } - 2 - (4-メトキシブトキシ) ベンズアミドから、FC (25 gのシリカゲル、NからLへの溶離液勾配) による精製を伴って、オイルの形で (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - { 4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7 - (3-カルバモイルプロピルカルバモイル) - 5 - ヒドロキシ-2 - イソプロピル-8-メチルノニル } - 2 - (4-メトキシブトキシ) ベンズアミドが得られる。R_f (L) = 0.45。

【0627】b) 66 mg の (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - { 4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-5 - (tert-ブチル) ジメチルシリルオキシ-7 - (2-カルバモイル-2-メチルプロピルカルバモイル) - 2 - イソプロピル-8-メチルノニル } - 2 - (4-メトキシブトキシ) ベンズアミドから、オイルの形で (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - { 4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7 - (2-カルバモイル-2-メチルプロピルカルバモイル) - 5 - ヒドロキシ-2 - イ

192

ソプロピル-8-メチルノニル } - 2 - (4-メトキシブトキシ) ベンズアミドが得られる。R_f (L) = 0.4 &

【0628】c) 101 mg の (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - { 4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-5 - (tert-ブチル) ジメチルシリルオキシ-2 - イソプロピル-8-メチル-7 - { 3 - (モルホリン-4-イル) - 3 - オキソプロピルカルバモイル } ノニル } - 2 - (4-メトキシブトキシ) ベンズアミドから、オイルの形で (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - { 4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-5 - ヒドロキシ-2 - イソプロピル-8-メチル-7 - { 3 - (モルホリン-4-イル) - 3 - オキソプロピルカルバモイル } ノニル } - 2 - (4-メトキシブトキシ) ベンズアミドが得られる。R_f (W) = 0.54。HPLC R_t = 15.7分。

【0629】d) 134 mg の (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - { 7 - { 2 - (4-アセチルピペリジン-1-イル) エチルカルバモイル } - 4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-5 - (tert-ブチル) ジメチルシリルオキシ-2 - イソプロピル-8-メチルノニル } - 2 - (4-メトキシブトキシ) ベンズアミドから、白色固体の形で (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - { 7 - { 2 - (4-アセチルピペリジン-1-イル) エチルカルバモイル } - 4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-5 - ヒドロキシ-2 - イソプロピル-8-メチルノニル } - 2 - (4-メトキシブトキシ) ベンズアミドが得られる。R_f (W) = 0.46。HPLC R_t = 17.1分。

【0630】e) 76 mg の (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - { 4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-5 - (tert-ブチル) ジメチルシリルオキシ-2 - イソプロピル-8-メチル-7 - (2-チオモルホリン-4-イルエチルカルバモイル) ノニル } - 2 - (4-メトキシブトキシ) ベンズアミドから、オイルの形で (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - { 4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-5 - ヒドロキシ-2 - イソプロピル-8-メチル-7 - (2-チオモルホリン-4-イルエチルカルバモイル) ノニル } - 2 - (4-メトキシブトキシ) ベンズアミドが得られる。R_f (W) = 0.28。HPLC R_t = 14.7分。

【0631】f) 150 mg の (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - { 4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-5 - (tert-ブチル) ジメチルシリルオキシ-7 - (2-カルバモイル-2-メチルプロピルカルバモイル) - 2 - イソプロピル-8-メチルノニル } - 2 - (4-メトキシブトキシ) - 4 - (2-モルホリン-4-イルエトキシ) ベンズアミドから、オイルの形で (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - { 4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7 - (2-カルバモイル-2-メチルプロピルカルバモイル) - 5 - ヒドロキシ-2 - イソプロピル-8-メチルノニル } - 2 - (4-メトキシブトキ

193

シ) -4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)ベンズアミドが得られる。R_f (W) = 0.40。

【0632】g) 116 mgの(2S, 4S, 5S, 7S) -N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-5-(tert-ブチル)ジメチルシリルオキシ-7-(2-カルバモイル-2-メチルプロピルカルバモイル)-2-イソプロピル-8-メチルノニル]-2-(4-メトキシブトキシ)-4-(モルホリン-4-イルメチル)ベンズアミドから、オイルの形で(2S, 4S, 5S, 7S) -N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-(2-カルバモイル-2-メチルプロピルカルバモイル)-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル]-2-(4-メトキシブトキシ)-4-(モルホリン-4-イルメチル)ベンズアミドが得られる。R_f (W) = 0.33。HPLC R_t = 11.5分。

【0633】h) 96 mgの(2S, 4S, 5S, 7S) -N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-5-(tert-ブチル)ジメチルシリルオキシ-7-(2-カルバモイル-2-メチルプロピルカルバモイル)-2-イソプロピル-8-メチルノニル]-2-(4-メトキシブトキシ)-4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)ベンズアミドから、オイルの形で(2S, 4S, 5S, 7S) -N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-(2-カルバモイル-2-メチルプロピルカルバモイル)-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル]-2-(4-メトキシブトキシ)-4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)ベンズアミドが得られる。R_f (L) = 0.35。HPLC R_t = 11.6分。

【0634】実施例61: 実施例21に記載したのと同様な方法で、71 mgの(2S, 4S, 5S, 7S, 2'R) -N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-(2'-メチルカルバモイルプロピルカルバモイル)-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル]-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミドから、(2S, 4S, 5S, 7S, 2'R) -N-[4-アミノ-7-(2'-メチルカルバモイルプロピルカルバモイル)-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル]-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミド塩酸塩が得られる。R_f (W) = 0.33。HPLC R_t = 12.7分。MS (FAB) m/e = 579 (M⁺ + 1)。

【0635】出発物質として使う(2S, 4S, 5S, 7S, 2'R) -N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-(2'-メチルカルバモイルプロピルカルバモイル)-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル]-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミドは次のようにして調製する。

【0636】a) (2S, 4S, 5S, 7S, 2'R) -N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-(2'-メチルカルバモイルプロピルカルバモイル)-

194

-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル]-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミド: 実施例59に記載したのと同様な方法で、N, N-ジメチルホルムアミド(5 ml)中の(2S, 4S, 5S, 7S, 2'R) -N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-5-(tert-ブチル)ジメチルシリルオキシ-7-(2'-メチルカルバモイルプロピルカルバモイル)-2-イソプロピル-8-メチルノニル]-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミド(132mg)とフッ化テトラブチルアンモニウム三水和物(52mg)を室温で20時間攪拌する。水性後処理とFC(25 gのシリカゲル、溶離液V)による精製の後、無色フォームの形で(2S, 4S, 5S, 7S, 2'R) -N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-(2'-メチルカルバモイルプロピルカルバモイル)-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル]-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミドが得られる。R_f (W) = 0.51。HPLC R_t = 17.6分。

【0637】b) (2S, 4S, 5S, 7S, 2'R) -N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-5-(tert-ブチル)ジメチルシリルオキシ-7-(2'-メチルカルバモイルプロピルカルバモイル)-2-イソプロピル-8-メチルノニル]-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミド: 33%エタノール性メチルアミン溶液(6 ml)中の(2R, 2'S, 4'S, 5'S, 7'S) -3-{5'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4'-(tert-ブチル)ジメチルシリルオキシ-2'-イソプロピル-7'-[2-(4-メトキシブトキシ)ベンジルカルバモイル]-8-メチルノナノイルアミノ}-2-メチルプロピオン酸メチルエステル(150 mg)の溶液を40°Cで40時間攪拌する。反応混合物を濃縮した後、残渣をFC(溶離液W)により精製する。黄色オイルの形で表題化合物が得られる。R_f (W) = 0.54。

【0638】c) (2R, 2'S, 4'S, 5'S, 7'S) -3-{5'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4'-(tert-ブチル)ジメチルシリルオキシ-2'-イソプロピル-7'-[2-(4-メトキシブトキシ)ベンジルカルバモイル]-8-メチルノナノイルアミノ}-2-メチルプロピオン酸メチルエステル: 実施例54に記載したのと同様な方法で、N, N-ジメチルホルムアミド(10 ml)中の(2S, 4S, 5S, 7S) -5-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-(tert-ブチル)ジメチルシリルオキシ-2-イソプロピル-7-{[2-(4-メトキシブトキシ)ベンゾイルアミノ]メチル}-8-メチルノナノ酸(300 mg)、(2R) -3-アミノ-2-メチルプロピオン酸メチルエステル塩酸塩(112 mg)、シアノホスホン酸ジエチルエステル(110 μl)およびトリエチルアミン(204 μl)を反応させる。反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エ

10

20

30

40

50

チル中に取り出す。有機相を 1 M クエン酸溶液、飽和炭酸水素ナトリウム溶液および飽和塩化ナトリウム溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮する。

FC (80 g のシリカゲル、溶離液 S) による粗生成物の精製の後、オイルの形で表題化合物が得られる。R_f (W) = 0.82。

【0639】実施例 62: 実施例 21 に記載したのと同様な方法で、脱 Boc により次の化合物を調製する:

a) 35 mg の (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - {4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7 - {2 - (ジメチルアミノカルバモイル) エチルカルバモイル} - 5 - ヒドロキシ-2 - イソプロピル-8 - メチルノニル} - 2 - (4 - メトキシブトキシ) ベンズアミドから、(2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - {4 - アミノ-7 - {2 - (ジメチルアミノカルバモイル) エチルカルバモイル} - 5 - ヒドロキシ-2 - イソプロピル-8 - メチルノニル} - 2 - (4 - メトキシブトキシ) ベンズアミド塩酸塩が得られる。R_f (W) = 0.26。HPLC R_t = 11.5 分。MS (FAB) m/e = 579 (M⁺ + 1)。

【0640】b) 45 mg の (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - {4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7 - (3 - カルバモイルプロピルカルバモイル) - 5 - ヒドロキシ-2 - イソプロピル-8 - メチルノニル} - 2 - (4 - メトキシブトキシ) ベンズアミドから、(2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - {4 - アミノ-7 - (3 - カルバモイルプロピルカルバモイル) - 5 - ヒドロキシ-2 - イソプロピル-8 - メチルノニル} - 2 - (4 - メトキシブトキシ) ベンズアミド塩酸塩が得られる。R_f (W) = 0.21。HPLC R_t = 10.3 分。MS (FAB) m/e = 565 (M⁺ + 1)。

【0641】c) 46 mg の (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - {4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7 - (2 - カルバモイル-2 - メチルプロピルカルバモイル) - 5 - ヒドロキシ-2 - イソプロピル-8 - メチルノニル} - 2 - (4 - メトキシブトキシ) ベンズアミドから、(2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - {4 - アミノ-7 - (2 - カルバモイル-2 - メチルプロピルカルバモイル) - 5 - ヒドロキシ-2 - イソプロピル-8 - メチルノニル} - 2 - (4 - メトキシブトキシ) ベンズアミド塩酸塩が得られる。R_f (W) = 0.27。HPLC R_t = 11.1 分。MS (FAB) m/e = 579 (M⁺ + 1)。

【0642】d) 65 mg の (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - {4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-5 - ヒドロキシ-2 - イソプロピル-8 - メチル-7 - {3 - (モルホリン-4 - イル) - 3 - オキソプロピルカルバモイル} ノニル} - 2 - (4 - メトキシブトキシ) ベンズアミドから、(2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - {4 - アミノ-5 - ヒドロキシ-2 - イソプロピル-8 - メチル-7 - {3 - (モルホリン-4 - イル) - 3 - オキソプロピルカルバモイル} ノニル} - 2 - (4

-メトキシブトキシ) ベンズアミド塩酸塩が得られる。R_f (W) = 0.25。HPLC R_t = 11.3 分。MS (FAB) m/e = 621 (M⁺ + 1)。

【0643】e) 71 mg の (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - {7 - {2 - (4 - アセチルピペリジン-1 - イル) エチルカルバモイル} - 4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-5 - ヒドロキシ-2 - イソプロピル-8 - メチルノニル} - 2 - (4 - メトキシブトキシ) ベンズアミドから、(2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - {7 - {2 - (4 - アセチルピペリジン-1 - イル) エチルカルバモイル} - 4 - アミノ-5 - ヒドロキシ-2 - イソプロピル-8 - メチルノニル} - 2 - (4 - メトキシブトキシ) ベンズアミド塩酸塩が得られる。R_f (W) = 0.29。HPLC R_t = 12.7 分。MS (FAB) m/e = 633 (M⁺ + 1)。

【0644】f) 40 mg の (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - {4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-5 - ヒドロキシ-2 - イソプロピル-8 - メチル-7 - (2 - チオモルホリン-4 - イルエチルカルバモイル) ノニル} - 2 - (4 - メトキシブトキシ) ベンズアミドから、(2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - {4 - アミノ-5 - ヒドロキシ-2 - イソプロピル-8 - メチル-7 - (2 - チオモルホリン-4 - イルエチルカルバモイル) ノニル} - 2 - (4 - メトキシブトキシ) ベンズアミド二塩酸塩が得られる。R_f (W) = 0.43。HPLC R_t = 10.7 分。MS (FAB) m/e = 609 (M⁺ + 1)。

【0645】g) 102 mg の (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - {4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7 - (2 - カルバモイル-2 - メチルプロピルカルバモイル) - 5 - ヒドロキシ-2 - イソプロピル-8 - メチルノニル} - 2 - (4 - メトキシブトキシ) - 4 - (2 - モルホリン-4 - イルエトキシ) ベンズアミドから、(2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - {4 - アミノ-7 - (2 - カルバモイル-2 - メチルプロピルカルバモイル) - 5 - ヒドロキシ-2 - イソプロピル-8 - メチルノニル} - 2 - (4 - メトキシブトキシ) - 4 - (2 - モルホリン-4 - イルエトキシ) ベンズアミド二塩酸塩が得られる。R_f (W) = 0.18。HPLC R_t = 8.48 分。MS (FAB) m/e = 708 (M⁺ + 1)。

【0646】h) 78 mg の (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - {4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7 - (2 - カルバモイル-2 - メチルプロピルカルバモイル) - 5 - ヒドロキシ-2 - イソプロピル-8 - メチルノニル} - 2 - (4 - メトキシブトキシ) - 4 - (モルホリン-4 - イルメチル) ベンズアミドから、(2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - N - {4 - アミノ-7 - (2 - カルバモイル-2 - メチルプロピルカルバモイル) - 5 - ヒドロキシ-2 - イソプロピル-8 - メチルノニル} - 2 - (4 - メトキシブトキシ) - 4 - (モルホリン-4 - イルメチル) ベンズアミド二塩酸塩が得られる。R_f

197

(W) = 0.17. HPLC R_t = 7.83分。MS (FAB) m/e = 678 ($M^+ + 1$)。

【0647】i) 62 mg の (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) -N- {4- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7- (2-カルバモイル-2-メチルプロピルカルバモイル) -5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル} -2- (2-モルホリン-4-イルエトキシ) ベンズアミドから、(2 S, 4 S, 5 S, 7 S) -N- {4-アミノ-7- (2-カルバモイル-2-メチルプロピルカルバモイル) -5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル} -2- (2-モルホリン-4-イルエトキシ) ベンズアミド二塩酸塩が得られる。R_f (J) = 0.20. HPLC R_t = 7.0 分。MS (FAB) m/e = 606 ($M^+ + 1$)。

【0648】j) 490 mg の (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) -N- {4- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7- {2- (4-メトキシカルボニルビペリジン-1-イル) エチルカルバモイル} -8-メチルノニル} -2- (4-メトキシブトキシ) ベンズアミド (実施例66) から、(2 S, 4 S, 5 S, 7 S) -N- {4-アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7- {2- (4-メトキシカルボニルビペリジン-1-イル) エチルカルバモイル} -8-メチルノニル} -2- (4-メトキシブトキシ) ベンズアミド塩酸塩が得られる。R_f (W) = 0.30. HPLC R_t = 11.8分。MS (FAB) m/e = 649 ($M^+ + 1$)。

【0649】実施例63: ジオキサン中4 N塩酸溶液 (4 ml) 中の (2 S, 4 S, 5 S, 7 R) -N- {4- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7- {2- (2-モルホリン-4-イルエチル) カルバモイル} オクチル} -2- (3-メトキシプロポキシ) ベンズアミド (105 mg) の溶液を 0 °C にて 1 時間攪拌する。次いで反応混合物を凍結乾燥する。ベージュ色粉末の形で (2 S, 4 S, 5 S, 7 R) -N- {4-アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7- {2- (2-モルホリン-4-イルエチル) カルバモイル} オクチル} -2- (3-メトキシプロポキシ) ベンズアミド二塩酸塩が得られる。R_f (ジクロロメタン/メタノール 8:2) = 0.28. HPLC R_t = 7.73分。MS (FAB) m/e = 551 ($M^+ + 1$)。

【0650】出発物質として使う (2 S, 4 S, 5 S, 7 R) -N- {4- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7- {2- (2-モルホリン-4-イルエチル) カルバモイル} オクチル} -2- (3-メトキシプロポキシ) ベンズアミドは次のようにして調製する。

【0651】a) (2 S, 4 S, 5 S, 7 R) -N- {4- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7- {2- (2-モルホリン-4-イルエチル) カルバモイル} オクチル} -2- (3-

198

-メトキシプロポキシ) ベンズアミド: (2 S, 2' S, 2'' S, 4' R) -N- {2- {2' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-2' - (4' -イソプロピル-5' -オキソテトラヒドロフラン-2' -イル) エチル} -3-メチルブチル} -2- (3-メトキシプロポキシ) ベンズアミド (104 mg) と 4- (2-アミノエチル) モルホリン (2 ml) の混合物を 80 °C で 2 時間攪拌する。次いで過剰の 4- (2-アミノエチル) モルホリンを留去し、そして蒸発残渣を FC (100 g のシリカゲル、溶離液 L) により精製すると白色フォームの形で表題化合物 (110 mg) が得られる。R_f (L) = 0.36. HPLC R_t = 12.1分。

【0652】b) (2 S, 2' S, 2'' S, 4' R) -N- {2- {2' - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-2' - (4' -イソプロピル-5' -オキソテトラヒドロフラン-2' -イル) エチル} -3-メチルブチル} -2- (3-メトキシプロポキシ) ベンズアミド: クロロホルム (20 ml) 中の (2 S, 4 S, 5 S, 7 R) -N- {4- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピルオクチル} -2- (3-メトキシプロポキシ) ベンズアミド (380 mg) の溶液に 0 °C において p-トルエンスルホン酸一水和物 (134 mg) を加える。この混合物を室温で 20 時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、残渣を FC (60 g のシリカゲル、溶離液 E) により精製する。無色オイルの形で表題化合物が得られる。R_f (F) = 0.36. HPLC R_t = 17.1分。MS (FAB) m/e = 521 ($M^+ + 1$)。

【0653】実施例64: 実施例21に記載したのと同様な方法で、(2 S, 4 S, 5 S, 7 S) -N- {4- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-7- {2- (モルホリン-4-イル) エチルカルバモイル} ノニル} -4-カルバモイルメトキシ-2- (4-メトキシブトキシ) ベンズアミドから、(2 S, 4 S, 5 S, 7 S) -N- {4-アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-7- {2- (モルホリン-4-イル) エチルカルバモイル} ノニル} -4-カルバモイルメトキシ-2- (4-メトキシブトキシ) ベンズアミド二塩酸塩が得られる。R_f (W) = 0.23. HPLC R_t = 9.81分。MS (FAB) m/e = 666 ($M^+ + 1$)。

【0654】出発物質として使う (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) -N- {4- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-7- {2- (モルホリン-4-イル) エチルカルバモイル} ノニル} -4-カルバモイルメトキシ-2- (4-メトキシブトキシ) ベンズアミドは次のようにして調製する。

【0655】a) (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) -N- {4- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-5-ヒド

50

ロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-7-[2-(モルホリン-4-イル)エチルカルバモイル]ノニル]-4-カルバモイルメトキシ-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミド:無水アセトン(5 ml)中の(2 S, 4 S, 5 S, 7 S)-N-{4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-7-[2-(モルホリン-4-イル)エチルカルバモイル]ノニル]-4-ヒドロキシ-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミド(100 mg)、2-プロモアセトアミド(24mg)および炭酸セシウム(69mg)の混合物を還流させながら2時間攪拌する。濾過と溶媒の濃縮後に得られた粗生成物を25 gのシリカゲル上でのFC(Vからジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア 95:5:1への溶離液勾配)により精製する。白色固体の形で表題化合物が得られる。 R_f (ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア 95:5:1; 複線)=0.24。HPLC R_t =13.7分。MS(FAB) m/e =766 (M^+ +1)。

【0656】b) (2 S, 4 S, 5 S, 7 S)-N-{4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-7-[2-(モルホリン-4-イル)エチルカルバモイル]ノニル]-4-ヒドロキシ-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミド:酢酸エチル(30ml)中の(2 S, 4 S, 5 S, 7 S)-N-{4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-7-[2-(モルホリン-4-イル)エチルカルバモイル]ノニル]-4-ベンジルオキシ-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミド(0.86 g)の溶液を10%Pd/C (Degussa)(170 mg)の存在下で室温で6時間水素化する。粗生成物をFC(ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア 96:4:1からWへの溶離液勾配)により精製すると白色フォーム状固体の形で表題化合物(0.76 g)が得られる。 R_f (L)=0.27。

【0657】c) (2 S, 4 S, 5 S, 7 S)-N-{4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-7-[2-(モルホリン-4-イル)エチルカルバモイル]ノニル]-4-ベンジルオキシ-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミド:実施例52a)に記載したのと同様な方法で、N-(2-アミノエチル)モルホリン(5 ml)中での(2 S, 2' S, 2'' S, 4'' S)-N-{2-[2'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メチルブチル}-4-ベンジルオキシ-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミド(0.79 g)の反応とFC(溶離液V)による精製により、表題化合物が得られる。 R_f (W)=0.50。

【0658】実施例65: トリエチルアミン(7.5 ml)中の(2 S, 2' S, 2'' S, 4'' S)-N-{2-

[2'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メチルブチル}-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミド(1.0 g)、1-[4-(2-アミノエチル)ピペリジン-1-イル]エタノン(0.91 g)および2-ヒドロキシピリジン(169 mg)の混合物を80°Cで16時間攪拌する(二相)。上相を約25%の体積まで濃縮し、そして反応混合物を80°Cで更に3時間攪拌する。冷却した後、混合物をジクロロメタンで希釈し、有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮する。粗生成物をシリカゲル上でのFC(溶離液V)により精製する。ジオキサン中の溶液からの凍結乾燥の後、白色粉末の形で(2 S, 4 S, 5 S, 7 S)-N-{7-[2-(4-アセチルピペリジン-1-イル)エチルカルバモイル]-4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル]-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミドが得られる。 R_f (W)=0.46。

【0659】実施例66: 実施例65に記載したのと同様な方法で次の化合物を調製する:

a) トリエチルアミン(5 ml)中の(2 S, 2' S, 2'' S, 4'' S)-N-{2-[2'-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2'-(4''-イソプロピル-5''-オキソテトラヒドロフラン-2''-イル)エチル]-3-メチルブチル}-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミド(400 mg)、4-アミノエチル-1-メトキシカルボキシピペリジン(397 mg)および2-ヒドロキシピリジン(68mg)から、オイルの形で(2 S, 4 S, 5 S, 7 S)-N-{4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[2-(4-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)エチルカルバモイル]-8-メチルノニル]-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミドが得られる。 R_f (L)=0.50。HPLC R_t =18.0分。

【0660】実施例67: 実施例1~65に記載した方法に従って、同様に次の化合物を調製する:

a) (2 R, 4 S, 5 S, 7 R)-1-(2-メトキシプロピル)-1H-インドール-3-カルボン酸N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピルオクチル)アミド塩酸塩。

b) (2 R, 4 S, 5 S, 7 R)-1-(2-エトキシプロピル)-1H-インドール-3-カルボン酸N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピルオクチル)アミド塩酸塩。

【0661】c) (2 R, 4 S, 5 S, 7 R)-N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル)-2-ベンジルオキシベンズアミド塩酸塩。

d) (2 S, 4 S, 5 S, 7 S)-N-(4-アミノ-

10

20

30

40

50

201

7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル}-2-[2-(メトキシエトキシ)エチル]ベンズアミド。

【0662】e) (2S, 4S, 5S, 7S)-N-(4-アミノ-7-ブチルカルバモイル-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル)-2-(2-エトキシエチル)ベンズアミド塩酸塩。

f) (2R, 4S, 5S, 7R, 2'S)-N-{4-アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-7-[(5'-オキソピロリジン-2'-イルメチル)カルバモイル]ノニル}-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミド塩酸塩。

【0663】g) (2R, 4S, 5S, 7R, 2'R)-N-{4-アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-7-[(5'-オキソピロリジン-2'-イルメチル)カルバモイル]ノニル}-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミド塩酸塩。

h) (2R, 4S, 5S, 7R)-N-{4-アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-7-[2-メチル-2-(モルホリン-4-イル)プロピルカルバモイル]ノニル}-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミド二塩酸塩。

【0664】i) (2R, 4S, 5S, 7R, 1'R)-N-{4-アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-7-(1'-メチル-2-メチルカルバモイルエチルカルバモイル)ノニル}-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミド塩酸塩。

j) (2R, 4S, 5S, 7R, 1'S)-N-{4-アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-7-(1'-メチル-2-メチルカルバモイルエチルカルバモイル)ノニル}-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミド塩酸塩。

【0665】k) (2R, 4S, 5S, 7R, 2'S)-N-{4-アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-(2'-カルバモイルプロピルカルバモイル)-8-メチルノニル}-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミド塩酸塩。

l) (2R, 4S, 5S, 7R, 2'R)-N-{4-アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-(2'-カルバモイルプロピルカルバモイル)-8-メチルノニル}-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミド塩酸塩。

【0666】m) (2R, 4S, 5S, 7R)-N-{4-アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-(ジメチルカルバモイルメチルカルバモイル)-8-メチルノニル}-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミド塩酸塩。

n) (2S, 4S, 5S, 7S, 1'S)-N-{4-アミノ-7-(1'-メチル-2'-(モルホリン-4-イル)-2'-オキソエチルカルバモイル)-5-ヒ

202

ドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル}-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミド塩酸塩。

【0667】o) (2S, 4S, 5S, 7S, 2'R)-N-{4-アミノ-7-(2'-メチル-2'-メチルカルバモイルプロピルカルバモイル)-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル}-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミド塩酸塩。

p) (2S, 4S, 5S, 7S)-3-{5-アミノ-4-ヒドロキシ-7-[2-(4-メトキシブトキシ)ベンゾイルアミノメチル]-2-イソプロピル-8-メチルノニルアミノ}-2, 2-ジメチルプロピオン酸。

【0668】q) (2S, 4S, 5S, 7S)-N-{4-アミノ-7-(3-メトキシプロピルカルバモイル)-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル}-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミド塩酸塩。

r) (2S, 4S, 5S, 7S, 1'S, 2'S)-N-{4-アミノ-7-(1'-カルバモイル-2'-メチルブチルカルバモイル)-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル}-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミド塩酸塩。

【0669】s) (2S, 4S, 5S, 7S)-N-{4-アミノ-7-(3-メチルカルバモイルプロピルカルバモイル)-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル}-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミド塩酸塩。

t) (2R, 4S, 5S, 7R, 1'R)-N-{4-アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-7-(1'-メチル-2'-カルバモイルエチルカルバモイル)ノニル}-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミド塩酸塩。

【0670】u) (2R, 4S, 5S, 7R, 1'S)-N-{4-アミノ-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-7-(1'-メチル-2'-カルバモイルエチルカルバモイル)ノニル}-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミド塩酸塩。

v) (2S, 4S, 5S, 7S, 1'R)-N-{4-アミノ-7-(1'-イソプロピル-2'-カルバモイルエチルカルバモイル)-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル}-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミド塩酸塩。

【0671】w) (2S, 4S, 5S, 7S)-N-{4-アミノ-7-(3-ジメチルカルバモイルプロピルカルバモイル)-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチルノニル}-2-(4-メトキシブトキシ)ベンズアミド塩酸塩。

x) (2S, 4S, 5S, 7S, 2'S)-N-{4-アミノ-7-(2'-メチルカルバモイルプロピルカルバモイル)-5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-

203

メチルノニル〕 - 2 - (4 - メトキシブトキシ) ベンズ
アミド塩酸塩。

【 0 6 7 2 】 実施例 68 : ゼラチン溶液

活性成分としての上記実施例に言及した式 I の化合物の *

活性成分

ゼラチン

フェノール

可溶化剤として 20% シクロデキストリンを含む蒸留水

204

* うちの 1 つの滅菌濾過済水溶液 (可溶化剤として 20% シ
クロデキストリンを含む) と、保存剤としてフェノール
を含む滅菌ゼラチン溶液とを、無菌条件下で加熱しなが
ら、溶液 1.0 ml が下記の組成を有するように混合する。

3 mg

150.0 mg

4.7 mg

1.0 ml

【 0 6 7 3 】 実施例 69 : 注射用無菌乾燥物質

活性成分としての上記実施例に言及した式 I の化合物 5
mg を、可溶化剤としての 20% シクロデキストリンと 20
mg のマンニトールとを含んで成る水溶液 1 ml に溶か
す。この溶液を滅菌濾過し、そして無菌条件下で 2 ml の
アンプルに充填し、深冷凍結し、次いで凍結乾燥する。
使用前に、凍結乾燥物を 1 ml の蒸留水または 1 ml の生理
的食塩水に溶かす。この溶液は筋肉内または静脈内に投
与される。該製剤はダブルチャンバー式注射液アンプル
中に充填することもできる。

【 0 6 7 4 】 実施例 70 : 点鼻用スプレー

活性成分としての上記実施例に言及した式 I の化合物の 20
うちの 1 つの微粉末 (< 5.0 μ m) 500 mg を、3.5 ml の
Mg glycol 812 (登録商標) と 0.08 g のベンジルアルコー
ルの混合物中に懸濁させる。この懸濁液を測量弁を有す
る容器に入れる。5.0 g の Freon 12 (登録商標) を、加
圧下で弁を通して該容器中に導入する。振盪すること
により "Freon" (登録商標) を Mg glycol (登録商標) / ベ
ンジルアルコール混合物中に溶解させる。このスプレー
容器は、個々に投与することができる約 100 回分の用量
を含む。 ※

※ 【 0 6 7 5 】 実施例 71 : フィルムコーティング錠

各々が 100 mg の活性成分を含んで成る 10,000 錠の調製の
ために次の成分を加工する。

活性成分	1000 g
コーンスターチ	680 g
コロイド状シリカ	200 g
ステアリン酸マグネシウム	20 g
ステアリン酸	50 g
カルボキシメチルスターチナトリウム	250 g
水	適量

【 0 6 7 6 】 活性成分としての上記実施例に言及した式
I の化合物の 1 つ、50 g のコーンスターチおよびコロイ
ド状シリカの混合物を、250 g のコーンスターチと 2.2
kg の脱イオン水とから成るデンプンペーストで処理し、
湿潤塊を形成させる。この塊を 3 mm の網目を有する篩を
通して押し出し、流動床式乾燥機中で 45°C にて 30 分間乾
燥する。乾燥顆粒を 1 mm の網目を有する篩を通して押し
出し、そして予め篩別した (1 mm の篩) 330 g のコー
ンスターチ、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸お
よびカルボキシメチルスターチナトリウムの混合物と混
合し、該混合物をわずかに凸型の錠剤に圧縮成形する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶

識別記号

片内整理番号

F I

技術表示箇所

A 6 1 K 31/40
31/405
31/41
31/44
31/445
31/535
31/695

C 0 7 C 231/02
231/12
237/08

C 0 7 D 207/06
209/08
211/32
211/46
213/81
241/04

9547-4H

A 6 1 K 31/40
31/405
31/41
31/44
31/445
31/535
31/695

C 0 7 C 231/02
231/12
237/08

C 0 7 D 207/06
209/08
211/32
211/46
213/81
241/04

257/04
 263/14
 295/12
 295/18
 307/33
 405/12 2 1 3
 407/12 3 0 7
 413/12 2 1 3
 3 0 7
 C 0 7 F 7/10
 // C 0 7 D 401/12 2 0 9
 C 0 7 M 9:00

(72)発明者 バスカル リゴリエール
 フランス国, 68100 ミュルウゼ, リュ
 ステ カテリーヌ 2
 (72)発明者 ベーター ヘロルド
 スイス国, 4144 アルレスハイム, ブロム
 ヒューベルベク 19

257/04 B
 263/14
 295/12 Z
 295/18 A
 405/12 2 1 3
 407/12 3 0 7
 413/12 2 1 3
 3 0 7
 C 0 7 F 7/10 Q
 C 0 7 D 401/12 2 0 9
 307/32 G

(72)発明者 ニシム クロードゥ コーエン
 フランス国, 68300 ビラージュヌフ,
 リュ デュ マレシャル フォシュ 11
 (72)発明者 リカルト グーシュケ
 スイス国, 4103 ボットミンゲン, フェリ
 クスヘーゲリシュトラッセ 21
 (72)発明者 ステファン シュトゥッツ
 スイス国, 4053 パーゼル, ライヘンシュ
 タイナーシュトラッセ 19